

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

Prognostischer Nutzen echokardiographischer Parameter bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Anil Kaplan
aus Neuss

promoviert am 16. Januar 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G.R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. H. ten Freyhaus
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. T. Hickethier

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe, die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Dr. med. F. Gerhardt
Herrn Privatdozent Dr. med. H. ten Freyhaus
Herrn Professor Dr. med. M. Hellmich

Außerdem geht mein Dank an meine statistische Beratung und den wissenschaftlichen Projektstudenten, die intensiv an ergänzenden Nebenprojekten der Abteilung, wie unter anderem der Erfassung an Herzkatheterdaten und Lungenfunktionsdaten sowie der Rückverfolgung von Sterbedaten mitgewirkt haben. Vielen Dank an:

E. Gilman
M. Meissner
A. Schindler
S. Bauer
St. Gerlach

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde in der Klinik III für Innere Medizin von Herrn Dr. med. F. Gerhardt zur Verfügung gestellt. Es handelte sich um routinemäßig erhobene Daten der pulmonalen Hypertonie Ambulanz. Durch mich wurden diese Datenbestände durch Nachmessungen der Voraufnahmen, unter Anleitung durch meinen Betreuer bzw. Doktorvater ergänzt und durch weitere außerhalb der Ambulanz durchgeführte Untersuchungen sowie Archivdaten komplettiert.

Es erfolgte außerdem der Ausschluss von Patienten mit unvollständigen Daten, bekanntem Malignomleiden, sowie fehlenden follow-up Untersuchungen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 15.04.2023

Unterschrift: Anil Kaplan

Danksagung

Ich möchte meinen Dank an meinen Betreuer Herrn Dr. med. Felix Gerhardt und meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. Henrik ten Freyhaus für die Überlassung dieses hoch spannenden Themas aussprechen.

Herrn Professor Hellmich möchte ich für die umfangreiche statistische Beratung und Unterstützung danken.

Ich widme diese Arbeit
meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	12
2. EINLEITUNG	14
2.1. Pulmonale Hypertonie (PH)	14
2.1.1. Definition und Klassifikation	14
2.1.2. Epidemiologie	18
2.1.3. Pathophysiologie und Symptome	18
2.2. Diagnostik	19
2.2.1. Körperliche Untersuchung	21
2.2.2. Elektrokardiogramm	21
2.2.3. Laborchemie	21
2.2.4. Lungenfunktion und Blutgasanalyse	22
2.2.5. Transthorakale Echokardiographie	22
2.2.6. Erweiterte Bildgebung	25
2.2.7. Kardiopulmonale Belastungstestung (CPET) und 6 MWD	26
2.2.8. Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) mit Vasoreaktivitätstestung	27
2.3. Risiko-Scores	28
2.4. Therapie	30
2.4.1. Allgemeinmaßnahmen	30
2.4.2. Spezifische Therapie	31
2.5. Fragestellung und Ziele der Arbeit	33
3. MATERIAL UND METHODEN	34
3.1. Zeitraum der Datenerhebung und Patientenkollektiv	34
3.1.1. Ausschlusskriterien für die Betrachtung	34
3.2. Erfassung und Evaluation der Messwerte	35
3.3. Statistische Auswertung	38
3.4. Literaturrecherche	39

4.	ERGEBNISSE	39
4.1.	Charakterisierung des Patientenkollektivs	39
4.2.	Invasive Hämodynamik und Echokardiographie der Gesamtkohorte bei Erstdiagnose	42
4.3.	Mortalität	45
4.3.1.	Analyse der Mortalitätsfaktoren der Gesamtkohorte bei Erstdiagnose	46
4.4.	Verläufe der prognostischen Messparameter über 5 Jahre	51
4.4.1.	Verläufe der NYHA-Klasse, NTproBNP und 6MWD	51
4.4.2.	Verlauf der echokardiographischen Messwerte unterschieden nach Überleben	57
4.4.3.	Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse der Kohorte	73
5.	DISKUSSION	78
5.1.	Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen	78
5.2.	Klinische Parameter und Biomarker	79
5.3.	Echokardiographische Parameter	81
5.4.	Limitationen	85
5.5.	Schlussfolgerung	86
6.	LITERATURVERZEICHNIS	88
7.	ANHANG	95
7.1.	Abbildungsverzeichnis	95
7.2.	Tabellenverzeichnis	96
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	97

Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-Minuten-Gehstrecke
Abb.	Abbildung
BGA	Blutgas Analyse
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretic peptid, B-Typ natriuretisches Peptid
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate, zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Herzindex Quotient des Herzzeitvolumen
cMRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
CO	Cardiac output, Herzzeitvolumen
COMPERA	Comperative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension, Internationales Register für Patienten mit pulmonaler Hypertonie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CpcPH	Kombiniert post und präkapilläre pulmonale Hypertonie
CPET	Kardiopulmonale Belastungstestung
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DLCOc SB	Diffusionskapazität Kohlenstoffmonoxid korrigiert
DPAH	Drug- or toxin-associated pulmonary arterial hypertension, Drogen und Toxin assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie
DPG	Diastolischer Druckgradient
Dpmax	Maximale Druckdifferenz
Dt	Dezelerationszeit
EKG	Elektrokardiogramm
EOV	Exercise oscillatory ventilation, Atemphänomen im Rahmen einer Belastungsuntersuchung
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology

FEV1	Einsekundenkapazität
FEV1/FVC	Tiffeneau-Index
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate der Niere
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension, Hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie
HZV	Herzzeitvolumen
IpcPH	Isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie
IPAH	Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
i.v	Intravenös
IVC	Vena cava inferior
KHK	Koronare Herzkrankheit
KU	Körperliche Untersuchung
LA	Linkes Atrium
LTx	Lungentransplantation
LVEDD	Linksventrikulär enddiastolischer Druck
LV-EF	Linksventrikuläre Auswurfraction
LVEI	Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NTproBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide, N-terminales Pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
pa O2	Sauerstoffpartialdruck
paCo2	Kohlenstoffdioxidpartialdruck

PAP	Pulmonalarterieller Druck
PAWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PCA	Prostazyklin-Analoga
PCH	Pulmonary capillary haemangiomatosis, Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PDE	Phosphodiesterase
PDE5i	PDE5-Inhibitoren
PH	Pulmonale Hypertonie
PRA	Prostazyklin-Rezeptoragonist
PVOD	Pulmonary veno-occlusive disease, Pulmonale venookklusive Erkrankung
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
PWD	gepulster Doppler
Ra	Rechtes Atrium
RAP	Rechtsatrialer Druck
RHK	Rechtsherzkatheter
Rv	Rechter Ventrikel
RVEDA	Rechtsventrikulär enddiastolische Fläche
RVESA	Rechtsventrikulär endsystolische Fläche
RVEV	Rechtsventrikuläre Auswurffraktion
RVESVI	Rechtsventrikulär end-systolischer VolumenIndex
RV-FAC	Rechtsventrikulär fraktionale Flächenveränderung
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
S.c	Subkutan
sGC	Guanylatzyklase-Stimulatoren
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
SVI	Schlagvolumenindex
SvO ₂	Pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung
Syst	Systole

TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion, Auslenkung der Trikuspidalklappenebene
TLC	Totale Lungenkapazität
TPG	Transpulmonaler Druckgradient
TRPG	Trikuspidaler Regurgitationsdruckgradient
TRV	Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit
TTE	Transthorakale Echokardiographie
WHO-Fc	World health organisation functional class
WU	Wood Units
Vci	Vena cava inferior
VE/VCO ₂	Ventilatory equivalents for carbon dioxide, Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid
VE/VO ₂	Ventilatory equivalents for oxygen, Atemäquivalent für Sauerstoff
Vmax Tk	Maximal Flussgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe
VO ₂	Sauerstoffaufnahme

1. Zusammenfassung

Einleitung: Bei der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) handelt es sich um eine schwerwiegende, nicht heilbare und oft spät diagnostizierte Erkrankung mit verkürzter Lebenserwartung. Die prognostische Aussagekraft echokardiographischer Parameter im Therapieverlauf ist nur wenig untersucht, diese Arbeit soll deren Nutzen über fünf Jahre analysieren und mit etablierten klinischen Parametern und Biomarkern wie der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD), dem Insuffizienzmarker N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NTproBNP) und der Schweregradeinteilung der körperlichen Belastbarkeit nach der New York Heart Association Klasse (NYHA-Klasse) vergleichen.

Methodik: Es wurden 236 erwachsene PAH Patienten der Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie der Universitätsklinik Köln, im Zeitraum von 2001 bis 2020 retrospektiv untersucht. Es erfolgte eine Betrachtung über fünf Jahre, hierbei konnten über 110 Patienten ausgewertet werden. Es wurde zwischen versterbenden (Gruppe 1) und überlebenden Patienten (Gruppe 0) unterschieden. Klinisch/ laborchemisch wurden das NTproBNP, die 6MWD und die NYHA-Klasse bestimmt. Echokardiographisch wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), rechtsatriale Fläche (RA-Fläche) und der cavale Diameter (VCI-Diameter) zur Abschätzung der Volumen und Stauungssituation bzw. des rechtsatrialen Drucks (RAP), die Auslenkung der Trikuspidalklappenebene (TAPSE) und die rechtsventrikuläre Flächenänderung (RV-FAC) zur Einschätzung der RV-Funktion, die trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV) zur Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP), sowie der Quotient TAPSE/sPAP zur Evaluation der RV-pulmonalarteriellen Kopplung bestimmt. Über eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) wurden der systolische, mittlere und diastolische pulmonalarterielle Druck (sPAP/mPAP/dPAP), der mittlere rechtsatriale Druck (mRAP), der transpulmonale Gradient (TPG), der diastolische Druckgradient (DPG), das Herzzeitvolumen (HZV), der Herzindex (CI), der vaskuläre Widerstand (PVR) sowie die arterielle bzw. venöse Sauerstoffsättigung SaO_2 und SvO_2 bestimmt. Eine geschlechtsspezifische und vorerkrankungsspezifische Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier wurde durchgeführt, der Gruppenvergleich erfolgte mithilfe des Long Rank Tests. Die Mittelwertunterschiede wurden mittels t-Testung für unabhängige Stichproben, die longitudinale Analyse der metrischen Variablen via Varianzanalyse mit Messwiederholung und folgender Post-hoc Testung ausgewertet.

Ergebnisse: Zur Baseline sahen wir 236 Patienten, davon 71,2% weiblich. 56% litten an arteriellem Hypertonus, 17,8% an Diabetes Mellitus Typ 2 (DM-Typ II). 61 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. Bei Erstdiagnose lag das Durchschnittsalter bei $60,4(\pm 17)$. Zur Baseline sahen wir bei den überlebenden Patienten (Gruppe 0) eine höhere glomeruläre Filtrationsleistung, ein circa acht Jahre geringeres Alter, eine knapp 84m längere 6MWD sowie

geringere subjektive Atemnot nach der Borg Dyspnoe Skala als in Gruppe 1. Im RHK sahen wir in Gruppe 0 signifikant höhere HZV, SaO₂ und SvO₂ Werte. Zur Baseline der Gesamtkohorte unterschied sich echokardiographisch einzig der VCI-Diameter signifikant, was klinisch nicht relevant erscheint. Zum Zeitpunkt der Baseline sahen wir in der Subgruppenanalyse in Gruppe 0 eine sehr signifikant längere 6MWD, kein weiterer Messwert unterschied sich zu diesem Zeitpunkt signifikant. Unter Therapie konnten wir nach einem Jahr teilweise signifikante Verbesserungen hinsichtlich klinischer und echokardiographischer Messwerte in beiden Gruppen feststellen. In Gruppe 0 sahen wir eine signifikant geringere NYHA-Klasse, VCI-Diameter, einen sehr signifikant geringeren sPAP, einen höheren Quotienten TAPSE/sPAP, sowie eine hochsignifikant geringere TRV. Nach drei Jahren zeigten sich divergierende Verläufe der Gruppen. In Gruppe 0 sahen wir ein signifikant geringeres NTproBNP und eine sehr signifikant geringere NYHA-Klasse. Die RA-Fläche war signifikant geringer, die RV-FAC signifikant größer. Hinsichtlich des sPAP, TAPSE/sPAP und der TRV wurde der Unterschied zwischen beiden Gruppen nun hochsignifikant. Nach fünf Jahren blieb der Unterschied hinsichtlich des NTproBNP signifikant, die NYHA-Klasse sowie der VCI-Diameter, die RA-Fläche, die RV-FAC, der sPAP, TAPSE/sPAP und die TRV unterschieden sich hochsignifikant. Die TAPSE in Gruppe 0 war erstmals signifikant größer als in der Vergleichsgruppe. In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier sahen wir ein signifikant schlechteres Überleben männlicher und an DM-Typ II erkrankter Patienten.

Schlussfolgerungen: Echokardiographische Parameter korrelieren signifikant mit der Sterblichkeit von PAH Patienten. Insgesamt konnten wir nach zunächst messbarer Therapieantwort in beiden Gruppen eine folgende Verschlechterung in unterschiedlicher Ausprägung feststellen. Bereits nach einem Jahr konnten wir einen hochsignifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der TRV sowie sehr signifikante Unterschiede hinsichtlich des sPAP und des Quotienten TAPSE/sPAP zeigen. Diese Parameter scheinen die frühesten prognostischen Hinweise zu geben. Nach drei Jahren konnten wir auch signifikante Unterschiede hinsichtlich der RA-Fläche und der RV-FAC zeigen. Die TAPSE unterschied sich erst nach fünf Jahren signifikant und scheint daher den anderen Parametern hinsichtlich prognostischer Bedeutung unterlegen zu sein. Ebenso konnte die prognostische Relevanz der etablierten Prognosemarker, insbesondere der NYHA-Klasse als Verlaufparameter und der 6MWD als wertvoller Baselinemarker bestätigt werden. Mithilfe des Kaplan-Meier Verfahrens konnten wir das männliche Geschlecht und den DM-Typ II als prognostisch relevante Mortalitätsfaktoren identifizieren. Die gewonnenen Erkenntnisse könnten einen wertvollen Beitrag zur verbesserten Identifikation von Risikopatienten leisten, welche dann von einer intensivierten Therapie profitieren könnten.

2. Einleitung

2.1. Pulmonale Hypertonie (PH)

2.1.1. Definition und Klassifikation

Eine pulmonale Hypertonie bezeichnet eine progrediente pathologische Druckerhöhung des kleinen Kreislaufs^{1,2}, welche mittels invasiver hämodynamischer Diagnostik, im Sinne eines Rechtsherzkatheters, nachgewiesen werden kann. Sie ist dabei definiert als eine Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) $> 20\text{mmHg}$ in Ruhe.^{3,4} Dieser Wert wurde durch die neue Leitlinie der ESC/ERS zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie um 5mmHg , von vormals 25mmHg , gesenkt. Mithilfe weiterer Messparameter ist eine weitere Untergliederung möglich. So wird die pulmonale Hypertonie mittels invasiv bestimmter hämodynamischer Parameter unterteilt.

Relevante Messwerte für die Definitionen sind dabei der mPAP, der PAWP, welcher den pulmonalarteriellen Verschlussdruck abbildet, sowie der PVR, welcher den pulmonal vaskulären Widerstand angibt. Man unterscheidet in diesem Rahmen die prä-kapilläre-, kombiniert post- und prä-kapilläre- (CpcPH), sowie die isoliert post-kapilläre pulmonale Hypertonie (IpcPH), sowie die Belastungs-pulmonale Hypertonie.

Die prä-kapilläre pulmonale Hypertonie ist dabei definiert für einen PAWP kleiner gleich 15mmHg , sowie einen PVR größer 2 wood units (WU) . Wood units sind nach Paul Wood benannt und stellen eine Einheit für den Lungengefäßwiderstand dar.⁵ Die isoliert post-kapilläre pulmonale Hypertonie (IpcPH) als PAWP größer 15mmHg und PVR kleiner gleich 2 WU . Bei der kombinierten post- und prä-kapillären pulmonalen Hypertonie liegt ebenfalls ein PAWP größer 15mmHg vor, allerdings ist die PVR größer als 2 WU . Die neu eingeführte belastungsbedingte pulmonale Hypertonie ist hingegen definiert für einen Anstieg des Quotienten des mPAP/HZV (Herzzeitvolumen) zwischen Ruhe und Anstrengung um mehr als 3mmHg/L/min . Unter dem Herzzeitvolumen versteht man die Blutmenge, welche pro Zeiteinheit vom Herzen über die Aortenklappe ausgeworfen wird.⁶

Die oben genannten hämodynamischen Konstellationen sind den klinischen Gruppen der pulmonalen Hypertonie zugeordnet. Es werden fünf klinische Gruppen mit weiteren Subgruppierungen unterschieden. (s. Tabelle 1).⁷⁻⁹

Definitionen	ESC/ERS-PH-Leitlinien 2015	ESC/ERS-PH-Leitlinien 2022	Klinische Gruppen
PH	PAPm \geq 25 mm Hg	PAPm $>$ 20 mm Hg	alle
Präkapilläre PH	PAPm \geq 25 mm Hg PAWP \leq 15 mm Hg	PAPm $>$ 20 mm Hg PAWP \leq 15 mm Hg PVR $>$ 2 WE	1, 3, 4, 5
Postkapilläre PH	PAPm \geq 25 mm Hg PAWP $>$ 15 mm Hg	PAPm $>$ 20 mm Hg PAWP $>$ 15 mm Hg	2, 5
Isoliert postkapilläre PH (IpcPH)	DPG $<$ 7 mm Hg und/oder PVR \leq 3 WE	PVR $<$ 2 WE	2
Kombiniert post- und präkapilläre PH (CpcPH)	DPG \geq 7 mm Hg und/oder PVR $>$ 3 WE	PVR $>$ 2 WE	2
Belastungs-PH		PAPm/HZV-Slope zwischen Ruhe und Belastung $>$ 3 mm Hg/l/min	

Tabelle 1: Hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie nach alter und neuer Leitlinie im Vergleich

Quelle: Modifiziert nach Rosenkranz S. [2022 ESC/ERS guidelines on the diagnostics and treatment of pulmonary hypertension : A focussed review]. Herz 2023; 48(1): 23-30.

Diese Gruppen zeigen neben hämodynamischen und klinischen auch pathophysiologische Ähnlichkeiten und sind daher für die spätere Therapie von großer Bedeutung.^{9 10,11}

Gruppe 1 bildet die Subgruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), auf die in dieser Arbeit eingegangen wird. Hier lassen sich nach der neuen Leitlinie 6 weitere Untergruppen unterscheiden. Man unterscheidet zwischen der idiopathischen Form, welche nochmal durch eine Vasoreaktivitätstestung in non-responder und acute-responder unterteilt wird. Eine positive Testung liegt vor bei einer Reduktion des mPAP um mindestens 10mmHg auf Drücke von höchstens 40mmHg ohne begleitenden Abfall des Herzzeitvolumens.¹² Weitere Subgruppierungen stellen die hereditäre Form, die Drogen und Toxin assoziierte Form, sowie die Erkrankungs-assoziierten Formen dar, hierunter fallen Kollagenosen, HIV-Infektionen, die portale Hypertension, kongenitale Herzerkrankungen und die Schistosomiasis. Die pulmonalarterielle Hypertonie mit Zeichen venös/kapillärer Beteiligung (PVOD/PCH) sowie die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen, stellen die sehr seltenen letzten beiden Formen dar.^{13,14}

Die Gruppe 2 bildet die linksherzbedingten, die Gruppe 3 die pulmonal bzw. Hypoxie (chronische Lungenerkrankungen) bedingten Formen der pulmonalen Hypertonie ab.

Die Gruppe 4 erfasst neben weiteren pulmonalarteriellen Obstruktionen auch die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), welche thrombenbedingt mit einer Obstruktion großer Pulmonalarterien einhergehen¹⁵, die Gruppe 5 bisher unklare oder multifaktorielle Formen (s. Tabelle 2).^{7,9,16,17}

Gruppe 1: PAH	Gruppe 2: PH, assoziiert mit Links- herzerkrank- ungen	Gruppe 3: PH, assoziiert mit Lungenerkrank- ungen u./o. Hypoxie	Gruppe 4: PH, assoziiert mit pulmonalarteriellen Obstruktionen	Gruppe 5: PH, mit unklarem u./o. multifaktoriellem Mechanismus
1.1 Idiopathische PAH 1.1.1 Nicht- Responder in der Vasoreaktivitäts- testung 1.1.2 Akute Responder in der Vasoreaktivitäts- testung	2.1 Herzinsuffizienz 2.1.1 HFpEF 2.1.2 HFrEF/ HFmrEF	3.1 Obstruktive Lungenerkrankung oder Emphysem	4.1 Chronisch thromboembolische PH	5.1 Hämatologische Erkrankungen
1.2 Hereditäre PAH	2.2 Klappen- erkrankung	3.2 Restriktive Lungenerkrankung	4.2 Andere pulmonalarterielle Obstruktionen	5.2 Systemische Erkrankungen
1.3 PAH, assoziiert mit Medikamenten/ Toxinen	2.3 Kongenitale/ erworbene kardiovas-kuläre Erkrankungen, einhergehend mit postkapillärer PH	3.3 Lungenerkrankung mit gemischt restriktiv /obstruktivem Muster		5.3 Metabolische Erkrankungen
1.4 PAH, assoziiert mit: 1.4.1 Bindegewebs- erkrankung 1.4.2 HIV-Infektion 1.4.3 portaler Hypertonie 1.4.4 Angeborenem Herzfehler 1.4.5 Schistosomiasis		3.4 Hypoventilations- syndrom		5.4 Chronische Niereninsuffizienz mit oder ohne Hämodialyse
		3.5 Hypoxie ohne Lungenerkrankung (z. B. große Höhe)		5.5 Pulmonale tumoröse thrombotische Mikroangiopathie
		3.6 Pulmonale Entwicklungsstörungen		5.6 Fibrosierende Mediastinitis

Tabelle 2: *Klinische Klassifikation der PH nach den ESC/ERS Leitlinien 2022*

Quelle: *Modifiziert nach Rosenkranz S. [2022 ESC/ERS guidelines on the diagnostics and treatment of pulmonary hypertension : A focussed review]. Herz 2023; 48(1): 23-30.*

2.1.2. Epidemiologie

Mit einer weltweiten Prävalenz von circa 1%, stellt die pulmonale Hypertonie keine seltene Erkrankung dar. Insbesondere im Alterssegment über 65 Jahre zeigt sich eine deutlich erhöhte Prävalenz. Innerhalb der Subgruppen zeigen sich allerdings deutliche Unterschiede. So ist die häufigste Form der pulmonalen Hypertonie die Gruppe 2 (PH assoziiert mit Linksherzerkrankungen), gefolgt von der Gruppe 3 (PH assoziiert mit Lungenerkrankungen oder Hypoxie). Andere Formen sind deutlich seltener.³

So handelt es sich bei der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH, 1. Gruppe) mit einer Inzidenz von circa 6 und einer Prävalenz von 15-55 Betroffenen pro einer Million Einwohner in den USA und Europa, um eine seltene Erkrankung.

Innerhalb der PAH zeigt sich die idiopathische Form (1.1) mit 50-60% der Fälle als die häufigste Subgruppe,¹⁸ gefolgt von der mit Kollagenosen-assoziierten Subgruppe (1.4.1). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung variiert zwischen den ersten amerikanischen Registerdaten und den aktuellen europäischen Registerdaten stark. So zeigten erste amerikanische Registerdaten ein deutlich jüngeres Erstdiagnosealter der iPAH, bei Frauen 35 ±15 Jahre, während die europäischen Registerdaten der COMPERA Datenbank (European cooperative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary Hypertension), ein deutlich höheres Erstdiagnosealter zeigten. Hier waren über 60% der iPAH Patienten über 65 Jahre alt. Zwischen 56-86% der pulmonalen Hypertonie Patienten scheinen Frauen zu sein, auch wenn sich diese Verteilung mit zunehmendem Alter anzunähern scheint.^{7,19,20}

2.1.3. Pathophysiologie und Symptome

Bei multifaktorieller Ätiologie handelt es sich bei der pulmonalarteriellen Hypertonie pathophysiologisch um einen distal führenden, inflammatorisch getriggerten, panvaskulären Umbau der Pulmonalarterien. Durch ein zunehmend stenosierendes und teilweise thrombosierendes Lumen führt dies zur progredienten Zunahme des pulmonal vaskulären Widerstandes (PVR), welche im weiteren Verlauf zu einer chronischen Mehrbelastung des rechten Ventrikels und auf Dauer zu einer gestörten ventrikulo-arteriellen Kopplung führt. Zusätzlich verschärft bzw. unterhalten wird diese Pathologie durch ein gestörtes Vasokonstriktor- und Vasodilatatorverhältnis sowie einer vaskulären Kontraktionstendenz.^{19 21}

In vergangenen Arbeiten konnten sowohl deutlich elevierte Konzentrationen an Inflammationsmediatoren als auch multipler Immunzellen in betroffenen Gefäßwänden nachgewiesen werden.²² Die konsekutiv zunehmende Mehrbelastung des rechten Ventrikels führt im Verlauf über eine Hypertrophie zu einer Dilatation mit progredienter rechtsventrikulärer Funktionsverschlechterung und Entkopplung bis zum möglichen Rechtsherzversagen.²³

Symptomatisch zeigen sich bei der PAH häufig unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Dyspnoe, besonders bei körperlicher Anstrengung auch Husten und Präsynkopen bis Synkopen.^{10 24} Darüber hinaus kann es bedingt durch einen Rückstau zu peripheren Ödemen sowie unter anderem erweiterten Jugularvenen und weiteren Stauungskomplikationen kommen. Aufgrund unklarer Leitdiagnosen, häufiger symptomatisch nicht klar zuzuordnender Mischbilder und zahlreicher Differentialdiagnosen, kommt es häufig zu einer verspäteten Diagnosestellung.²⁵

2.2. Diagnostik

Für eine optimierte Behandlung ist, bei bestehendem Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie, eine zeitnahe Überweisung an ein pulmonale Hypertonie Zentrum (PH-Zentrum)²⁶ und folgend die Bestimmung der PH-Subgruppe und der zugrundeliegenden Grunderkrankung, unerlässlich.^{7,27}

Die Diagnostik der pulmonalen Hypertonie erfolgt multimodal nach einer standardisierten und Leitlinien basierten Vorgehensweise.

Zur genauen Einordnung erfolgen neben einer klinischen Untersuchung mit einem Elektrokardiogramm und Vitalparametern auch eine transthorakale Echokardiographie, eine Belastungsuntersuchung, eine Lungenfunktionsuntersuchung, laborchemische Untersuchungen, sowie eine invasive hämodynamische Messung, in Form eines Rechtsherzkatheters und ggf. weitere bildgebende Untersuchungen wie ein Röntgen Thorax, eine Computertomographie bzw. eine kardiale Magnetresonanztomographie. Dieses Grundgerüst kann um weitere spezifische Untersuchungen erweitert werden.

Von großer Relevanz ist es in diesem Rahmen, andere, die bestehende Symptomatik erklärende Erkrankungen wie andere pulmonale Erkrankungen und linksventrikuläre Funktionsstörungen oder Klappenvitien zu erfassen.^{9,28}

Zur optimierten Versorgung werden nach erfolgter Basisdiagnostik regelmäßige Folgeuntersuchungen zur kontinuierlichen Risikoreevaluation und Therapiekontrolle durchgeführt.^{7,16}

Eine Übersicht zur PH-Diagnostik unterschiedlicher Gruppen wurde in Tabelle 3 visualisiert. Im Folgenden erfolgt die kurze Erklärung der wichtigsten diagnostischen Schritte.

Diagnostik Tool	Charakteristische Merkmale/ Befunde	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Klinik	Sauerstoffbedarf	variables Alter, auch junge Frauen betroffen Ungewöhl. außer bei reduziertem DLCO oder rechts-links Shunt	ältere Pat., vermehrt weibl. bei HFpEF Anamnese u. Klinik suggestiv für Linksherz-erkrankungen Ungewöhl.	ältere Pat., mehr männlich Anamnese u. Klinik suggestiv für Lungenerkrankung Typ. Raucheranamnese Häufig, schwerwiegende Hypoxämie bei ausgeprägter PH	variables Alter, Venöse Thrombo-embolie Anamnese Risikofaktor für CTEPH Ungewöhl. außer bei distaler PA-Okklusion
Röntgen Thorax		RA/RV/PA vergrößert „vascular pruning“	LA/LV vergrößert, Kardiomegalie, Stauungs-zeichen mögl.	Zeichen einer parenchymalen Lungenerkrankung	RA/RV/PA vergrößert, Abnahme Größe und Zahl der peripheren Lungen-gefäße, ggf. Zeichen Pulmonal-infarkte
Lungenfunktion und BGA	Spirometrie/ Diffusion DLCO BGA PaO2 PaCO2	norm. bis leicht beeinträchtigt variabel reduziert	norm. bis leicht beeinträchtigt insbes. bei HFpEF variabel normal	abnormal DLCO teilweise stark reduziert reduziert variabel	norm. bis leicht beeinträchtigt variabel variabel
TTE		Zeichen einer PH Ggf. kogenitale Herzfehler	Zeichen einer Linksherz-erkrankung u./o. PH	Zeichen einer PH	Zeichen einer PH
Lungenszinti-graphie	SPECT (Vent./Perf.)	norm.	norm.	norm.	abnormal (Perf.defekt)
CT-Thorax		Zeichen einer PH o. PVOD	Zeichen einer Linksherz-erkrankung u./o. PH, ggf. Lungenödem	Zeichen einer parenchymalen Lungenerkrankung u./o. PH	Mosaik Perfusion, vergr. bronchiale Arterien, Zeichen einer PH
CPET		hohes VE/VO2 slope (Atemeffizienz) niedriges etCo2 mit Abfall bei Belastung Keine EOv	mild erhöhtes VE/VO2 slope, norm. etCo2 Erhöhung bei Belastung EOv	mild erhöhtes VE/VO2 slope norm. etCo2 Erhöhung bei Belastung	Hohes VE/VO2 slope niedriges etCo2 mit Abfall bei Belastung Keine EOv
RHK		Präkapilläre PH	Postkapilläre PH	Präkapilläre PH	Prä- o. Post- kapilläre PH

Tabelle 3: Diagnostik der pulmonalen Hypertonie nach ESC/ERS Leitlinie 2022

Quelle: Modifiziert nach 1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2023; 61(1).

2.2.1. Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung ist neben einer regulären standardisierten internistischen Grunduntersuchung, besonders auf Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz wie gestauter Jugularvenen, peripherer Ödeme sowie Perikard/Pleuraergüsse oder Aszites und neu aufgetretene Herzgeräusche zu achten.^{29,30}

2.2.2. Elektrokardiogramm

Obwohl durch ein unauffälliges Elektrokardiogramm (EKG) eine PH nicht ausgeschlossen werden kann, kann das EKG dennoch Hinweise auf eine chronische, fortgeschrittene Rechtsherzbelastung geben. Mögliche Belastungszeichen sind rechtsventrikuläre Hypertrophie Zeichen wie ein positiver Sokolow-Lyon-Index, ein rechts führendes Blockbild, eine prominente P-Welle im Sinne eines p-pulmonale sowie eine veränderte elektrische Herzachse.³¹

2.2.3. Laborchemie

Eine besonders breite laborchemische Untersuchung wird zur Baseline empfohlen³², hier ist es zunächst wichtig, Hinweise auf Komorbiditäten, Ursachen und auch Komplikationen der PH zu detektieren. Dazu wird die Durchführung eines großen internistischen Labors mit einem Blutbild und der Bestimmung des Eisenhaushalts, welcher mit einer klinischen Verschlechterung des Patienten korrelieren kann,^{33,34} der Elektrolyte, der renalen Retentionsparameter, der Leberwerte, sowie des NTproBNP als kardialen Dilatationsparameter³⁵, wie auch der Schilddrüsenhormone, empfohlen.^{7,36}

Auch ein initiales laborchemisches Screening auf Bindegewebserkrankungen, Humanes Immundefizienz Virus (HIV), sowie eine Hepatitis Serologie werden empfohlen.¹⁷ Die Untersuchungen können dabei Anlass bezogen, um ergänzende genetische Diagnostik oder eine Koagulopathiediagnostik erweitert werden.^{30,37}

2.2.4. Lungenfunktion und Blutgasanalyse

Die Lungenfunktionsuntersuchung stellt ein weiteres Tool der Diagnostik dar. Durch die Durchführung einer Spirometrie bzw. Bodyplethysmographie mit arterieller oder kapillärer Blutgasanalyse (BGA) und Ermittlung der Diffusionskapazität können Hinweise auf eine weitere Subgruppierung der PH, Komorbiditäten und eine mögliche Sauerstoffpflichtigkeit mit folgender therapeutischer Konsequenz, gewonnen werden.^{7,16}

Besonders relevante Messwerte sind dabei die Diffusionskapazität (DLCO), welche bei der PAH bereits früh milde reduziert sein kann²⁸ und bei massiver Reduktion auf Werte <45% der Referenzgruppe, sogar Outcome relevant ist. Die (forcierte) Vitalkapazität (FVC) sowie die Einsekundenkapazität (FEV1) können mit der Bestimmung des Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) eine begleitende restriktive bzw. obstruktive Störung zeigen.^{30,38} Der Sauerstoffpartialdruck (pO₂ in mmHg) in der arteriellen/kapillären Blutgasanalyse präsentiert sich bei PAH Patienten häufig normal bis leicht reduziert⁷, der Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂ in mmHg) reduziert und scheint eine prognostische Bedeutung zu haben.³⁹

Hohe Kohlenstoffdioxidpartialdrücke sind nicht typisch für eine pulmonalarterielle Hypertonie und könnten auf eine anderweitige Störung wie eine alveoläre Hypoventilation hinweisen.⁷

2.2.5. Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) stellt einen der ersten Schritte in der Diagnostik dar und wird in gemeinsamer Betrachtung mit weiteren Parametern als Monitoring Tool der PAH genutzt.⁴⁰

Durch sie ist eine nicht-invasive Bestimmung des pulmonalarteriellen Drucks sowie eine Erfassung der kardialen Funktion möglich.^{41 42} Zur genauen Evaluation bedarf es einer standardisierten Untersuchung mit Bestimmung aussagekräftiger Rechts- und Links-Herzparameter, einer Klappenevaluation, sowie einer Messung der Weite der Vena cava inferior (VCI) mit Beurteilung der Atemvariabilität zur Abschätzung des rechtsatrialen Drucks. Die transthorakale Echokardiographie ist ein zentrales diagnostisches Mittel, anhand dessen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie und folgende Bestätigungsuntersuchungen abgeleitet werden kann. Die transthorakale Echokardiographie ist aktuell alleinig nicht ausreichend um das Vorliegen einer PH ausreichend sicher zu bestätigen und muss bei entsprechendem Verdacht um eine Rechts-Herzkatheteruntersuchung mit invasiver hämodynamischer Messung erweitert werden.^{7 43}

Eine umfassende echokardiographische Rechtsherzevaluation sollte dabei aus einer Quantifizierung der rechtsventrikulären (RV) und rechtsatrialen (RA) Dimensionen, einer morphologischen und funktionellen Betrachtung der Pulmonal- und Trikuspidalklappe, der

Messung der RV-Funktion, sowie der Abschätzung des pulmonalarteriellen Drucks, bestehen.⁴⁴

Die Schätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) erfolgt dabei durch den, über die maximale trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV) abgeleiteten Druckgradienten (TRPG), sowie dem rechtsatrialen Druck (RAP). Über die Bernoulli-Gleichung wird die automatisierte Umrechnung von Flussgeschwindigkeiten in Druckwerte ermöglicht.

Die Bestimmung der Flussgeschwindigkeiten erfolgt mittels Dopplerechokardiographie.^{7,16}

Zur verbesserten Reliabilität empfehlen die neuesten ESC-Leitlinien die Verwendung der maximalen TRV als Schlüsselvariable, um mögliche Schätzungenauigkeiten des RAP und somit zu große Abweichungen des sPAP zu reduzieren. Dabei kann eine TRV von >2,8m/s bereits einen Hinweis auf das Vorliegen einer PH geben, sollte allerdings immer gemeinsam mit weiteren echokardiographischen Parametern betrachtet werden.^{7,44} Diese zusätzlichen Parameter konnten in der folgenden Tabelle 4 übersichtlich dargestellt werden.

A: Ventrikel	B: Pulmonalarterie	C: Vena cava inferior u. RA
RV/LV basaler Diameter/ Fläche Ratio >1.0	RVOT AT <105 ms u./o. mid- systolisches Notching	VCI-Diameter >21 mm u. reduziert atemkollaptisch bei Inspiration
Abflachung des IVSD (LVEI >1.1 in Systole u./o. Diastole)	Früh diastolische pulmonale Regurgitaitonsgeschwindigkeit >2,2 m/s	RA-Fläche (endsyst.) >18 cm ²
TAPSE/sPAP Ratio <0.55 mm/mmHg	PA-Diameter > AR-Diameter PA-Diameter >25 mm	

Tabelle 4: Echokardiographische Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie

Quelle: Modifiziert nach 1.Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.Eur Respir J 2023; 61(1).

So wird die Wahrscheinlichkeit einer PH je nach Höhe der maximalen trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV) sowie zusätzlicher, mit einer PH vereinbarer echokardiographischer Zeichen, in drei Risikokategorien untergliedert. Das weitere diagnostische Prozedere orientiert sich an der PH-Wahrscheinlichkeit. Allerdings ist vor Verwendung der TRV als Maß des PA-Drucks eine Pulmonalklappenstenose auszuschließen.

28

In der Abbildung 1 wurde diese Einteilung sowie die aus der ermittelten PH-Wahrscheinlichkeit folgende diagnostische Konsequenz, visualisiert.

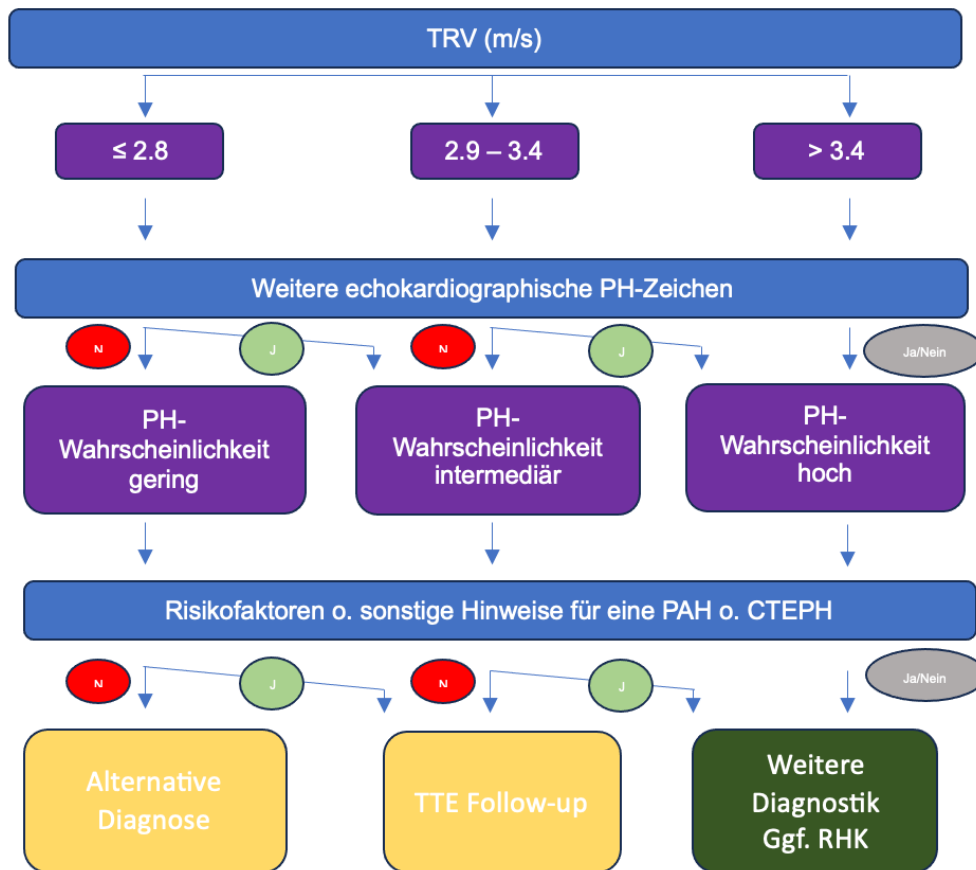


Abbildung 1: Echokardiographische Wahrscheinlichkeit einer PH

Quelle: Modifiziert nach 1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61(1).

Im Rahmen einer aussagekräftigen Evaluation der rechtsventrikulären Pumpfunktion sollten insbesondere folgende Parameter erhoben werden: Die TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)⁴⁵ und die FAC (fractional area change).⁴⁶ Die TAPSE betrachtet die longitudinale RV-Funktion und wird gemessen als die größte Auslenkung des Trikuspidalklappen-Anulus zwischen Enddiastole und Endsystole, eine Reduktion auf unter 18mm wird als pathologisch gewertet.⁴⁷

Die FAC betrachtet die globale RV Funktion und ergibt sich aus der veränderten RV-Fläche enddiastolisch zu endsystolisch.^{48 49} Werte unter 35% werden als pathologisch betrachtet.⁷

Die rechtsventrikuläre Strainanalyse⁴⁸, die Geschwindigkeit der Trikuspidalanulusexkursion (S') sowie ggf. eine RVEF (rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion) über eine 3D Echokardiographie²⁸ stellen bisher keine standardisierten Parameter dar.

Insgesamt stellt sich die Evaluation der rechtsventrikulären Pumpleistung aufgrund von morphologischen Besonderheiten komplexer dar als die linksventrikuläre Evaluation. Dennoch kann mit den oben genannten Parametern eine gute Abschätzung der RV-Funktion erfolgen.

Goldstandard der RV-Funktionsbeurteilung ist jedoch die kardiale MRT, die allerdings wesentlich aufwändiger und unzureichend verfügbar ist.⁴⁸⁻⁵¹

Einen neuen, weiteren prognostischen Parameter stellt der Quotient der TAPSE/sPAP als Messwert für die RV-pulmonalarterielle Kopplung dar.⁵² Der pulmonalarterielle Druck (PAP) wird durch die rechtsventrikuläre Funktion (RV-Funktion) und den vaskulären pulmonalen Widerstand (PVR) bestimmt, sodass konsekutiv eine Verschlechterung der RV-Funktion zu einer Reduktion des PAP führt, obwohl der pulmonale Widerstand unverändert ist. Die Kopplung beschreibt also vereinfacht die Beziehung zwischen der rechtsventrikulären Kontraktilität und der Nachlast.⁵³

Eine Korrelation dieses Quotienten mit der klinischen Erkrankungsschwere konnte in einigen Studien nachgewiesen werden.^{50,54}

2.2.6. Erweiterte Bildgebung

Im Rahmen der PH Diagnostik können verschiedene bildgebende Verfahren wie das Röntgen Thorax, eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, eine Computertomographie des Thorax, sowie eine kardiale Magnetresonanztomographie genutzt werden.⁵⁵

Bereits eine einfache Röntgen Thorax Untersuchung kann Hinweise auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie sowie sonstige weitere pulmonale und kardiale Erkrankungen geben.⁵⁶

Mögliche röntgenologische Zeichen einer PH stellen eine RV-Vergrößerung, eine veränderte Herzsilhouette, sowie vergrößerte Pulmonalarterien Durchmesser dar.^{28,57}

Über eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie kann, besonders bei neu diagnostizierter PH, eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ausgeschlossen werden.^{28,58} Bei der CTEPH kommt es thrombenbedingt zu einer Okklusion von Teilen der pulmonalen Strombahn mit teilweise narbigen Umbauprozessen und folglich inkompletter Rekanalisation. Dabei ist auch ein Remodeling ursprünglich nicht von der Embolie betroffener nachgeschalteter Arteriolen möglich. Unbehandelt verlaufen diese Veränderungen chronisch progredient und können über eine zunehmende rechtsventrikuläre Belastung in ein Rechtsherzversagen münden.⁵⁹

Die Durchführung einer Computertomographie des Thorax ist von großem diagnostischen und prognostischen Nutzen,⁶⁰ neben einer großflächigen Umfelddiagnostik, können durch eine Kontrastmitteltomographie auch Hinweise auf das Vorliegen einer CTEPH evaluiert werden, wobei hier die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie weiterhin den Goldstandard in der Diagnostik darstellt und die Pulmonalisangiographie zur Evaluation einer möglichen operativen Strategie erforderlich ist.⁶¹

Hinweise auf das Vorliegen einer PH sind unter anderem ein vergrößerter pulmonalarterieller Durchmesser, ein Pulmonalarterien zu Aorta Verhältnis von $>0,9$, sowie insgesamt vergrößerte rechte Herzhöhlen. Eine Trias von einem pulmonalarteriellen Durchmesser \geq

30mm, einer RVOT-Wanddicke ≥ 6 mm und einer septalen Deviation $\geq 140^\circ$, wird als hoch prädiktiv bezeichnet.^{28,60} Außerdem scheinen die Volumina distaler, kleinerer pulmonal Gefäße verändert zu sein.^{62,63}

Die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) stellt ein breites Diagnostikum für die PH dar, neben einer tiefgehenden morphologischen und funktionellen Betrachtung, ermöglicht die kardiale MRT-Untersuchung auch eine nicht-invasive hämodynamische Betrachtung des rechten Ventrikels und der Pulmonalarterie.⁶⁴ Vergleiche mit invasiv erhobenen hämodynamischen Messwerten ergaben dabei eine hohe diagnostische Genauigkeit der MRT-Messwerte.^{7,65}

2.2.7. Kardiopulmonale Belastungstestung (CPET) und 6 MWD

Kardiopulmonale Belastungstests wie die Spiroergometrie können als nicht-invasive Untersuchungen bereits in einem frühen Krankheitsstadium einen diagnostischen Mehrwert schaffen und eine physiologische Erklärung für eine mögliche Belastungsintoleranz liefern. Darüber hinaus kann eine objektivierbare Aussage über die Belastungsfähigkeit des Patienten generiert werden.

So lassen sich bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie typische Muster wie ein verringerter endtidaler CO₂ Partialdruck, ein hohes Atemäquivalent für CO₂, ein niedriger Sauerstoffpuls sowie eine erniedrigte maximale Sauerstoffaufnahme ableiten.

Trotz ihrer prognostischen Relevanz werden CPET in der Praxis nur wenig durchgeführt.^{16 66,67}

Zur Beurteilung der Belastungsfähigkeit im Alltag erfolgt eine Einteilung in WHO funktionelle Klassen. Dabei erfolgt die Unterteilung in vier Subgruppen, je nach Ausprägung der Limitationen im Alltag. Die Einschränkungen sind von Klasse I nach IV zunehmend, von asymptomatisch bis zur Ruhedyspnoe.

Die WHO funktionelle Klasse ist ein prognostisch aussagestarker Parameter und wird von den wichtigsten Risiko-Scores berücksichtigt.⁶⁸

Die 6 Minuten-Gehstrecke (6MWD) ist eine kostengünstige, leicht anwendbare und validierte Untersuchung zur Bewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen und wird besonders häufig als Verlaufsparemeter in der PH Behandlung eingesetzt.⁶⁹⁻⁷¹ Eine Verschlechterung der 6MWD scheint mit einer schlechten Prognose assoziiert zu sein⁷², die prognostische Aussagekraft sei allerdings bei leichter Erkrankungsausprägung geringer.⁷³ Eine initiale Gehstrecke ≥ 440 m war in einer 2020 durchgeführten Studie mit einem besseren Langzeitüberleben bei PAH Patienten assoziiert.⁷⁴ Während der Gehstreckentestung wird durch die sogenannte modifizierte Borg Dyspnoe Skala der Grad der subjektiv empfundenen Atemnot bestimmt. Dabei wird die subjektive Atemnot auf einer Skala von null bis zehn evaluiert.⁷⁵ Allerdings scheint der Grad der empfundenen Dyspnoe kein Prädiktor für eine zeitnahe Hospitalisation im Rahmen einer PAH zu sein.⁷⁶

2.2.8. Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) mit Vasoreaktivitätstestung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung stellt den Goldstandard in der Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie dar^{28,77} und stellt trotz umfangreichen nicht-invasiven diagnostischen Möglichkeiten das einzige Medium zum sicheren Ausschluss bzw. zur Diagnosesicherung einer pulmonalen Hypertonie dar. Bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung handelt es sich um eine invasive Messung und Errechnung der kardialen und pulmonalen Druckwerte, Widerstände sowie des Herzzeitvolumens. Dabei erfolgt nach venöser Kanülierung, wobei anatomisch unterschiedliche venöse Zugangsorte möglich sind, der Vorschub des Katheters, bei Bedarf unter Röntgendurchleuchtung, nach zentral. Dann erfolgt eine Inflation des genutzten Swan-Ganz-Katheters. Dadurch wird nach erfolgreicher Passage der Trikuspidalklappe eine rechtsventrikuläre Druckkurve erhalten. Es erfolgt der weitere Vorschub des Katheters mit folgendem Einschweben in die Pulmonalarterie. Bei Erreichen der Wedge Position (PAWP), zeigt sich ein Abfall der Druckkurve. Die Bestimmung der Druckkurve in Wedge Position wird mehrfach wiederholt. Neben Druck- und HZV-Messungen erfolgt hierbei auch eine pulmonalarterielle Sättigungsanalyse.⁷⁸ In der folgenden Tabelle 5 sind alle relevanten hämodynamischen Messwerte inklusiver zugeordneter Normwerte zusammengefasst. Anhand der ermittelten Drücke des mittleren pulmonalarteriellen Druckes, mPAP, des pulmonalarteriellen Wedge Drucks, PAWP und des pulmonal vaskulären Widerstandes, PVR, erfolgt dann, bei Nachweis einer pulmonalen Hypertonie, die Einteilung in eine postkapilläre, präkapilläre oder gemischte Form.

Zudem erfolgt, bei Vorliegen bestimmter Subgruppen einer pulmonalarteriellen Hypertonie wie der idiopathischen, hereditären sowie medikamentös induzierten Form, eine Vasoreaktivitätstestung¹² mittels inhalativer bzw. intravenöser Vasodilantien wie Stickstoffmonoxid (NO), inhalativem Iloprost oder intravenösem Epoprostenol. Bei Reduktion des mPAP um größer gleich 10mmHg, auf Drücke kleiner gleich 40mmHg, bei unverändertem oder erhöhtem Herzzeitvolumen, liegt ein positiver Vasoreaktivitätstest vor.⁷⁹ Diese Patienten werden als Vaso-responder bezeichnet. Vaso-responder profitieren von einer hoch dosierten Calciumantagonisten Therapie und zeigen eine dadurch verbesserte Prognose.^{28,80,81}

Messgrößen	Normwerte
Mittlerer rechtsatrialer Druck (mRAP)	2–6 mmHg
Systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP)	15–30 mmHg
Diastolischer pulmonalarterieller Druck (dPAP)	4–12 mmHg
Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP)	8–20 mmHg
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PAWP)	≤15 mmHg
Herzzeitvolumen (CO)	4–8 L/min
Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO ₂)	65–80%
Arterielle Sauerstoffsättigung (SaO ₂)	95–100%
Systemischer Blutdruck	120/80 mmHg
Errechnete Parameter	
Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)	0.3–2.0 WU
Pulmonaler Gefäßwiderstand Index (PVRI)	3–3.5 WU m ²
Totaler pulmonaler Gefäßwiderstand (TPR)	< 3 WU
Herzindex (CI)	2.5–4.0 L/min/m ²
Schlagvolumen (SV)	60–100 mL
Schlagvolumenindex (SVI)	33–47 mL/m ²
Pulmonalarterielle Compliance (PAC)	>2.3 mL/mmHg

Tabelle 5: Hämodynamische Messwerte während eines RHK

Quelle: Modifiziert nach 1.Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; **61**(1)

2.3. Risiko-Scores

Mithilfe von verschiedenen Risiko-Scores erfolgt nach Diagnosestellung der PAH eine Risikoabschätzung hinsichtlich der erwarteten Ein-Jahresmortalität.

Anhand dieser multiparametrischen Risikoabschätzung erfolgt je nach ermitteltem Risiko-Score eine Aufteilung in drei Untergruppen, niedrig, intermediär und hoch. Neben dem prognostischen Nutzen ist diese Einteilung aktuell Therapie relevant, denn sowohl die initiale Therapieintensität als auch die mögliche Planung einer Lungentransplantation, richten sich nach dem ermittelten Mortalitätsrisiko.

Dabei werden hauptsächlich folgende drei Scores genutzt:

- REVEAL Risiko-Score (the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management)
- COMPERA Risiko-Score (Swedish/Comparative Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension)
- FPHR (French PH Network Registry) Risiko-Score.^{82,83}

Die stärkste prognostische Aussagekraft bei verschiedenen erfassten Parametern geht dabei von der 6-Minuten Gehstrecke, der laborchemischen NT-proBNP Höhe, sowie von der funktionellen WHO-Klasse aus. Empfohlen werden neben einer initialen Risikostratifizierung anhand dieser Parameter auch regelmäßige Folgeuntersuchungen mit Reevaluation.

Dabei erfolgt bei den Folgeuntersuchungen eine weitere Unterteilung des intermediären Risikos in intermediär gering und intermediär hoch, diese weitere Unterteilung ist neulich eingeführt und soll eine verbesserte Erfassung von möglich komplikativen Patienten ermöglichen.²⁸

In der folgenden Tabelle 6 der ERC/ERS erfolgt eine übersichtliche Darstellung der einfließenden Parameter mit Grenzwerten im Rahmen der Risikobewertung eines PAH Patienten.

Prognosefaktoren (erwartete 1-Jahres-Mortalität)	geringes Risiko (<5%)	intermediäres Risiko (5-20%)	hohes Risiko (>20%)
Klinik u. veränderbare Variable			
Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz	keine	keine	vorhanden
Symptomprogress u. klin. Manifestationen	nein	langsam	schnell
Synkope	nein	gelegentlich	wiederholt
WHO- FC	I, II	III	IV
6 MWD	> 440 m	165-440 m	< 165 m
CPET	max VO ₂ >15 ml/min/kg Anstieg VE/VO ₂ <36	max VO ₂ 11-15 ml/min/kg Anstieg VE/VO ₂ 36-44	max VO ₂ <11 ml/min/kg Anstieg VE/VO ₂ >44
BNP o. NT-proBNP	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50-800 ng/L NT-proBNP 300-1100 ng/L	BNP > 800 ng/L NT-proBNP > 1100 ng/L
Echokardiographie	RA-Fläche < 18 cm ² TAPSE/sPAP > 0.32 mm/mmHg kein Perikarderguss	RA-Fläche 18-26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19-0.32 mm/mmHg minimaler Perikarderguss	RA-Fläche > 26 cm ² TAPSE/sPAP < 0.19 mm/mmHg Moderat bis großer Perikarderguss
cMRT	RVEF > 54% SVI > 40 ml/m ² RVESVI < 42 ml/m ²	RVEF 37-54% SVI 26-40 ml/m ² RVESVI 42-54 ml/m ²	RVEF < 37% SVI < 26 ml/m ² RVESVI > 54 ml/m ²
Hämodynamik	RAP < 8 mmHg CI ≥ 2.5 L/min/m ² SVI > 38 ml/m ² SvO ₂ > 65%	RAP 8-14 mmHg CI 2.0-2.4 L/min/m ² SVI 31-38 ml/m ² SvO ₂ > 60-65%	RAP > 14 mmHg CI < 2.0 L/min/m ² SVI < 31 ml/m ² SvO ₂ < 60%

Tabelle 6: Das Drei-Schichten-Modell der Risikoeinschätzung der Ein-Jahresmortalität bei PAH nach ESC/ERS

Quelle: Modifiziert nach 1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2023; 61(1).

2.4. Therapie

Durch ein verbessertes Verständnis der PAH konnten verschiedene spezifische medikamentöse Therapieansätze implementiert werden, welche eine Verbesserung der Lebensqualität, Leistungsfähigkeit sowie der pulmonalen Hämodynamik der Patienten erreichten. Allerdings wird durch keine der bisherigen konservativen Therapiemöglichkeiten eine Kuration erreicht.⁸⁴

Der therapeutische Ansatz der pulmonalarteriellen Hypertonie besteht aus einer speziellen medikamentösen Therapie und begleitenden allgemeinen Maßnahmen.

2.4.1. Allgemeinmaßnahmen

Ein standardisiertes Bewegungstraining bei bereits medikamentös eingestellten PAH Patienten zeigte in einer multizentrisch durchgeführten Studie, neben der subjektiven Lebensqualitätsverbesserung auch eine Verbesserung prognoserelevanter Parameter.^{28,85,86}

Eine allgemeine Empfehlung für eine Antikoagulation von Patienten mit PAH existiert nicht, es wird eine individuelle Entscheidungsfindung empfohlen. In durchgeführten Metaanalysen zeigten sich allerdings Hinweise auf eine reduzierte Mortalität bei antikoagulierten Patienten mit einer idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie, während sich bei Kollagenosen assoziierten PAH Patienten, eine erhöhte Sterblichkeit unter Antikoagulation zeigte.^{28,87}

Das richtige Volumenmanagement, insbesondere die Vermeidung einer Volumen Überladung und eines dadurch induzierten Rechtsherzversagens, stellt eine weitere relevante Stellgröße in der Behandlung von PAH Patienten dar. Ein effektives Volumenmanagement wird durch eine restriktive Volumenaufnahme und durch die Behandlung mit verschiedenen Diuretika erreicht. Dabei kommen primär Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika, sowie Mineralokortikoidrezeptorantagonisten zum Einsatz. Dabei sollte unter diuretischer Therapie begleitend ein regelmäßiges Monitoring des Körpergewichts sowie der Retentionsparameter und Elektrolyte erfolgen.^{28,88}

Eine weitere prognoserelevante Stellgröße in der Behandlung der PAH ist der Eisenhaushalt. Aufgrund von bisher nicht in Gänze geklärten Mechanismen, weist ein signifikanter Teil der PAH Patienten eine Eisenmangelanämie auf, welche von prognostischer Relevanz ist.

Somit ist ein vollständiges und regelmäßiges Monitoring des Eisenstatus mittels Serum Eisen, Ferritin, Transferrin Sättigung und des löslichen Transferrin Rezeptors, empfohlen. Bei einem Serum Ferritin <100µg/L oder zwischen 100-299µg/L und einer Transferrin Sättigung <20%, erfolgt die intravenöse Substitution. Eine orale Eisensubstitution zeigte sich bisher, bei wahrscheinlich Hcpidin bedingter Aufnahmestörung, als weniger effektiv.^{28,89}

Als präventive Maßnahme wird PAH Patienten eine Immunisierung gegen Influenza sowie Streptococcus pneumoniae empfohlen.⁹⁰

2.4.2. Spezifische Therapie

Zur spezifischen medikamentösen Therapie der PAH stehen aktuell fünf Medikamentenklassen, welche über drei verschiedene Mechanismen wirken, zur Verfügung.^{21,28,91,92} Diese in der pulmonalen Hypertonie Behandlung zugelassenen Medikamente sind Prostazyklin-Analoga und Rezeptor-Agonisten, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, sowie zyklische Guanylatzyklase-Stimulatoren wie Stickstoffoxide, bzw. Phosphodiesterasehemmer, welche dessen Abbau hemmen.²³ Über diese verschiedenen Pathways werden medikamentös unter anderem eine weitere Vasokonstriktion verhindert. Es kommt zu einer Vasodilatation und zu antiproliferativen bzw. antiinflammatorische Effekten.^{21,92} Patienten mit positiver Vasoreaktivitätstestung und idiopathischer, hereditärer oder Drogen bzw. Toxin assoziierter pulmonalerarterieller Hypertonie, können von einer hoch dosierten Calciumantagonisten Therapie profitieren^{93,94}, allerdings sollte auch dabei auf Begleiterkrankungen und Kontraindikationen der Calciumantagonisten Therapie geachtet werden.²⁸

Die Therapieintensität und Medikationsauswahl sind somit neben sonstigen Begleiterkrankungen, primär abhängig vom Vaso-responderstatus⁹⁵ und der Erkrankungsschwere bzw. der Risikostratifizierung.⁹⁶

Liegt keine positive Vasoreaktivitätstestung vor, erfolgt zunächst eine Unterscheidung nach kardiopulmonalen Begleiterkrankungen wie Diabetes Mellitus, arterieller Hypertonie, Adipositas, koronarer Herzerkrankung oder verschiedener parenchymatöser Lungenerkrankungen mit verminderter Diffusionskapazität.

Bei Vorliegen einer relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankung erfolgt initial eine Monotherapie mittels Phosphodiesterase-5-Hemmer oder Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, unabhängig von der Risikoklassifizierung.

Liegt keine kardiopulmonale Begleiterkrankung vor, erfolgt die initiale Therapieintensität nach vorliegender Risikostratifizierung. Bei niedrig bis intermediärem Risiko erfolgt eine Therapieinitiation mit einer Doppeltherapie mittels PDE5-Hemmern und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, während bei hohem Risiko eine Erweiterung der Doppeltherapie, um subkutane oder intravenöse applizierbare Prostazyklin-Analoga erfolgt. Eine erneute Beurteilung mit erneuter Risikostratifizierung, erfolgt nach 3-6 Monaten oder bei klinischer Verschlechterung. Hier erfolgt, sofern notwendig, bei intermediär niedrigem Risiko eine weitere Eskalation um einen Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten oder ein Wechsel von PDE5-Hemmern auf lösliche Guanylat-Zyklase-Inhibitoren, bei intermediär hohem oder hohem Risiko, eine weitere Eskalation um intravenöse bzw. subkutane Prostazyklin-Analoga.

Hier sollte auch eine zeitnahe Evaluation einer möglichen Lungentransplantation erfolgen.^{16,28,92,97}

In folgender Abbildung 2 erfolgt eine visuelle Darstellung des oben beschriebenen Behandlungsalgorithmus der PAH nach aktueller Leitlinie.

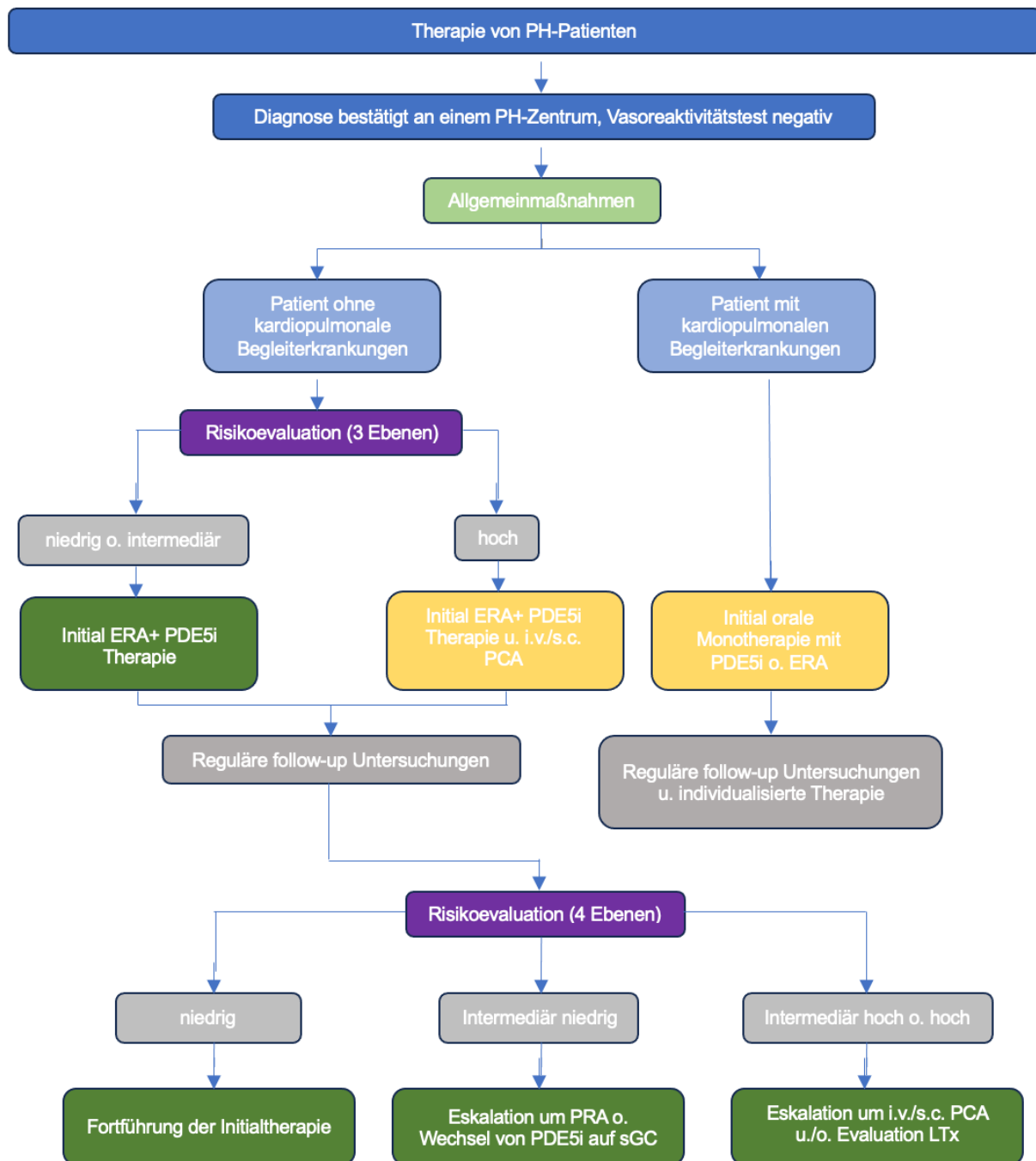


Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus der PAH nach ESC/ERS

Quelle: Modifiziert nach 1.Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; **61**(1).

2.5. Fragestellung und Ziele der Arbeit

Folgende Fragen sollten in der vorliegenden Arbeit untersucht werden: Haben echokardiographische Rechtsherzfunktionsparameter wie die TAPSE, die RV-FAC und der sPAP einen prognostischen Wert bei PAH Patienten? Sind Unterschiede bei der Erstvorstellung oder im Verlauf prädiktiv für das Überleben? Korrelieren die Verläufe dieser Parameter mit denen der etablierten prognostischen Parameter wie der 6MWD, der NYHA-Klasse oder dem NT-proBNP?

Ziel der Arbeit ist es, Unterschiede zwischen im Beobachtungszeitraum verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten erarbeiten zu können. Dabei wird der Verlauf von dem Zeitpunkt der Erstdiagnose über Folgevisiten nach 12, 36 und 60 Monaten ausgewertet.

3. Material und Methoden

3.1. Zeitraum der Datenerhebung und Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2001 bis Ende 2020 wurden retrospektiv 236 Patienten mit der Diagnose pulmonalarterielle Hypertonie eingeschlossen, für die neben der Baselinevorstellung mindestens eine follow-up Visite oder der Endpunkt „Tod“ dokumentiert wurde. Dabei handelte es sich ausschließlich um in der Uniklinik Köln angebundene Patienten. Die erhobenen Daten stammen aus den durchgeführten Untersuchungen in der Ambulanz sowie Arztbriefen interner und auswärtiger Untersuchungen. Die Daten wurden über die Krankenhaussoftware Orbis (Orbis KIS, Agfa HealthCare, 53227 Bonn, Deutschland) sowie die Echokardiographiesoftware TOMTEC (TOMTEC Imaging Systems GmbH, 85716 Unterschleissheim, Deutschland) abgerufen. Bei digital nicht auffindbaren Daten erfolgte die Recherche alter Daten im Institutsarchiv.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Ambulanzvisiten der hier betrachteten 236 Patienten erfasst, in der Regel als Folgevisiten nach einem, drei und fünf Jahren. Längere Nachbeobachtungszeiten fanden aufgrund der geringen Patientenzahl und der damit verbundenen deutlich reduzierten Aussagekraft keine Berücksichtigung in dieser Dissertationsschrift. Zu beachten ist, dass die Folgevisiten nicht immer exakt nach 12, 36, bzw. 60 Monaten erfolgten. Aus diesem Grund wurde für die erste Folgevisite nach einem Jahr ein Abstand zu der Erstuntersuchung von 6 Monaten bis 18 Monaten akzeptiert, für die 3-Jahresvisite von 30 bis 42 Monaten und für die 5-Jahresvisite von 54 bis 66 Monaten ab Erstvisite. Nicht in diese Zeitspanne fallende Untersuchungen wurden nicht berücksichtigt. Die Erfassung der Mortalität erfolgte über den gesamten Zeitraum, d.h. in der Zeitspanne der frühesten erfassten Visite bis zur letzten erfassten Visite, in diesem Fall bis Ende 2020.

3.1.1. Ausschlusskriterien für die Betrachtung

Von der retrospektiven Betrachtung ausgeschlossen wurden Patienten mit weiteren lebenslimitierenden Grunderkrankungen wie onkologischen Erkrankungen, Patienten ohne eine vollständige Baselinevisite, sowie Patienten ohne mindestens eine vollständige Folgevisite oder unklarem Verbleib. Auch Patienten ohne klares Erstdiagnosedatum wurden ausgeschlossen.

3.2. Erfassung und Evaluation der Messwerte

Jede Visite bestand aus standardisierten Untersuchungen. Die durchgeführten Laboruntersuchungen wurden von dem Zentrallabor der Uniklinik Köln durchgeführt.

Alle durchgeführten echokardiographischen Untersuchungen erfolgten im Echokardiographielabor der Klinik III für Innere Medizin. Der Untersuchungsablauf, sowie die zu erhebenden Messwerte wurden durch abteilungsinterne standardisierte Protokolle vorgegeben, fehlende Messwerte kamen durch eingeschränkte Schallbedingungen zustande. Für die Durchführung der transthorakalen Echokardiographie wurden das General Electric Vivid E95 (GE Healthcare, Horten, Norwegen), sowie die Phillips EPIQ oder IE33 (Phillips Healthcare, Amsterdam, Niederlande) Geräte verwendet. Es wurde eine vollständige Echokardiographie gemäß gängigen Empfehlungen durchgeführt. Zur adäquaten Messung der meisten Parameter wurde primär der apikale Vierkammerblick (A4C-apical 4 chamber view) mit Fokus auf den rechten Ventrikel genutzt. Die Bestimmung der TAPSE erfolgte mithilfe des M-mode, welcher auf den lateralen Rand des Trikuspidalanulus gelegt wurde, die Bestimmung der Refluxgeschwindigkeit der Trikuspidalklappe wurde mithilfe des Farbdopplergesteuerten CW-Dopplers durchgeführt. Zur Ermittlung des systolischen pulmonalarteriellen Druckes erfolgte nach der Bestimmung des Druckgradienten über der Trikuspidalklappe ($dpTk$), die Addition des geschätzten rechtsatrialen Druckes. Dieser wurde mithilfe der Vena cava inferior (VCI) abgeschätzt. Dieser wurde bei einem Durchmesser der VCI über 21mm und fehlender Atemvariabilität auf 15 mmHg, bei schmaler und atemvariabler VCI (<21mm) auf 3 mmHg geschätzt, in allen anderen Fällen auf 8 mmHg. Die Bestimmung der FAC beruhend auf der Planimetrie der endsystolischen und enddiastolischen rechtsventrikulären Fläche (RVESA/RVEDA) wurde, sofern nicht bereits im Befund angegeben, mithilfe der Echokardiographiesoftware TomTec (TOMTEC Corporation Chicago USA), mithilfe folgender Formel nachbestimmt, $FAC = ((RVEDA - RVESA) / RVEDA)$.⁹⁸

Die diastolische Funktion wurde mithilfe der Einflussgeschwindigkeit über der Mitralklappe mittels gepulstem Doppler (PWD) im Vierkammerblick gemessen, dabei wurde der Quotient der E zur A Welle bestimmt. Die E-Welle beschreibt dabei die Geschwindigkeit passive Füllung durch den Blutfluss vom linken Vorhof in die linke Kammer, die A-Welle die Geschwindigkeit der aktiven Füllung durch die Vorhofkontraktion, dieser Quotient ist von vielen Faktoren abhängig, sollte allerdings bei jungen Gesunden >1 liegen. Die Zeit von der Spitze der E-Welle bis zur Grundlinie wird als Dezelerationszeit bezeichnet und beschreibt die Dauer der Druckdifferenz zwischen Atrium und Ventrikel. Mithilfe des Gewebedopplers erfolgte die Erfassung der Bewegungsgeschwindigkeit des lateralen Mitralklappenanulus, auch hier wurde eine E-Welle, welche hier als e' bezeichnet wird gemessen, dabei beschreibt der Quotient aus E zu e' den linksventrikulären enddiastolischen Druck.⁹⁹

Weitere in die Analyse aufgenommene echokardiographische Parameter sind in der Tabelle 10 zusammengefasst und übersichtlich dargestellt.

Die 6-Minuten-Gehstrecke wurde bei jeder Folgevisite an einer festgelegten und mit Markierungen bemessenen Stelle des Ambulanzflures durchgeführt. Bei einem vorzeitigen Abbruch erfolgte die Dokumentation der bis dahin gelaufenen Distanz. Konnte die Gehstrecke aufgrund massiver Beschwerden oder sonstiger Ursachen wie orthopädischer Beschwerden nicht gelaufen werden, erfolgte die Wertung mit 0m. Zur Beurteilung der subjektiv empfundenen Dyspnoe des Patienten, erfolgte absolviertem Test die eigenständige Graduierung der Dyspnoe gemäß Borg Skala, dabei steht 0 für fehlende Beschwerden und 10 für eine maximal empfundenen Atemnot.

Betrachtet wurden neben Geschlechts-, Alters- und Sterbe-Daten, auch Erstdiagnosedatum, Begleiterkrankungen, Therapiedaten, Lungenfunktionsdaten, Rechtsherzkatheterdaten, laborchemische sowie klinische Daten zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und nach einem, drei, fünf, sieben und zehn Jahren, sofern vorhanden. Es erfolgte insbesondere die Erfassung folgender Begleiterkrankungen, koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus Typ II, Vorhofflimmern (VHF) sowie Lungenfibrose und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), sonstige Erkrankungen wurden in der hiesigen Arbeit nicht weiter erwähnt. Die Therapie erfolgte bei allen eingebundenen Patienten leitliniengerecht und wird hier ebenfalls nicht explizit unterschieden.

Im Rahmen der Visite erfolgte neben der Vermessung von Körpergröße und Körpergewicht auch eine Blutentnahme. Die Proben wurden durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Köln untersucht, dabei wurden das NTproBNP, als validierter prognoserelevanter kardialer Belastungsmarker¹⁰⁰, der Kreatininwert sowie die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach der CKD-EPI-Formel zur Erfassung der Nierenfunktion¹⁰¹, sowie der Hämoglobinwert und der Eisenhaushalt anhand von Ferritin, Transferrin sowie der Transferrin Sättigung zum Ausschluss einer Eisenmangelanämie, bestimmt.¹⁰²

Die Lungenfunktionsdaten wurden in der pulmologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin III durch das Personal in der Funktionsdiagnostik mittels einer Spirometrie erhoben. Bei der Spirometrie werden nach erfolgter maximaler Inspiration, die forciert ausgeatmeten Lungenvolumina zu bestimmten Zeitpunkten gemessen, und konsekutiv mögliche obstruktive, restriktive und gemischte Ventilationsstörungen demaskiert.^{103,104}

Die Daten der Lungenfunktionsuntersuchungen wurden sofern nicht in den Arztbrief übernommen, durch wissenschaftliche Projektstudenten, in der pulmologischen Ambulanz komplettiert, um mögliche begleitende Ventilationsstörungen zu erfassen. In dieser Dissertationsschrift werden diese allerdings nicht nähergehend dargestellt.

Die Rechtsherzkatheteruntersuchungen wurden entweder außerhalb in externen Krankenhäusern durchgeführt und zur Erstvorstellung in Befundform mitgebracht oder im Rahmen der Diagnosesicherung am Herzzentrum durchgeführt. Follow-up Untersuchungen konnten aufgrund der Invasivität und der teilweise fehlenden Patienteneinverständnisse nur in unregelmäßigen Abständen durchgeführt werden, sodass hier nach der Baselineuntersuchung teilweise nur eine Folgeuntersuchung binnen fünf Jahren vorlag und keine Folgeuntersuchung nach einem, drei und fünf Jahren möglich war. Die detaillierte Durchführung sowie der Untersuchungsablauf einer Rechtsherzkatheteruntersuchung sind im oberen Teil bereits dargestellt worden. Dabei lassen sich gemessene sowie daraus errechnete Parameter unterscheiden. So erfolgten Messungen des rechtsatrialen Druckes (RAP), des systolischen, diastolischen und mittleren pulmonalarteriellen Druckes (sPAP, dPAP, mPAP) sowie des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAWP). Über eine Blutgasanalyse erfolgten Messungen der arteriellen (SaO₂) und zentralvenösen Sauerstoffsättigung (SvO₂). Die Bestimmung weitere Parameter erfolgte rechnerisch. Das Herzminutenvolumen (Cardiac output CO) wurde mithilfe der indirekten Fick-Methode oder der Thermodilution errechnet bzw. gemessen. Bei der indirekten Fick-Methode wird anstelle einer endexpiratorischen Sauerstoffverbrauchsmessung ein angenommener maximaler Sauerstoffverbrauchswert verwendet, dabei wird neben der oximetrisch gemessenen systemischen Sauerstoffsättigung peripher, auch die gemischt venöse Sauerstoffsättigung SvO₂ im rechten Vorhof oder in der Pulmonalarterie gemessen. Bei der Thermodilution erfolgt die Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) über die Indikator-Verdünnungs-Methode für die Flussbewertung. Es wird eine festgelegte Menge Kochsalz, 10ml, mit Raumtemperatur 25°C, proximal als Bolus injiziert und durch einen distal gelegenen Thermistor gemessen. Die gemessene Temperaturänderung wird über die Zeit als Kurvenfunktion dargestellt, dabei korreliert das HZV antiproportional mit der area under the curve (AUC), so führt ein hohes HZV zu einer schnelleren Normalisierung der Temperaturänderung.^{105 106} Wird der gemessene Herzzeitvolumen nun ins Verhältnis zur Körperoberfläche gesetzt, errechnet sich der Herzindex (CI).¹⁰⁷ Der transpulmonale Gradient (TPG) errechnet sich aus der Differenz des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) und des Verschlussdruckes (PAWP)¹⁰⁸, der diastolische Druckgradient (DPG) aus der Differenz des diastolischen pulmonalarteriellen Druckes (dPAP) und des Verschlussdruckes (PAWP), wird allerdings befürwortet, da er weniger abhängig vom HZV zu sein scheint.¹⁰⁹ Der pulmonalvaskuläre Gefäßwiderstand (PVR) ergibt sich aus dem Verhältnis der Differenz des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) und des Verschlussdruckes (PAWP) zum Herzzeitvolumen (HZV) und stellt einen der zentralen Parameter dar.^{105,110} Der Pulsdruck (pulse pressure) beschreibt die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck.¹¹¹

Bei bereits auswärtiger Erstdiagnose sind längere retrospektive Betrachtungsspannen möglich. Harte Endpunkte stellen eine Verschlechterung der funktionellen Klasse bzw. der NYHA-Klasse, als auch das Versterben dar. In dieser Dissertationsschrift wird hauptsächlich auf das Versterben als harten Endpunkt eingegangen.

3.3. Statistische Auswertung

Die pseudonymisierten Daten wurden mit IBM SPSS Statistics Software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA, Version 29.00) ausgewertet.

Kategoriale Daten wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt, numerische Daten als Mittelwert und Standardabweichung. Die Mittelwertunterschiede zwischen zwei Gruppen metrischer normalverteilter Variablen wurden mit einem t-Test für unabhängige Stichproben ausgewertet. Gruppen kategorialer Variablen wurden mithilfe von Kreuztabellen dargestellt und mit einem Chi-Quadrat Test auf Verteilungsunterschiede getestet.

Die longitudinale Analyse metrischer Variablen wurde mit einer Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Je nach Fragestellung erfolgt dabei die Aufteilung in Zwischensubjektfaktoren. Bei signifikanten Ergebnissen wurde, bei zwei vorliegenden Gruppen, auf Unterschiede zwischen den einzelnen Visitenpunkten mittels eines Post-hoc Test, getestet. Das Langzeitüberleben der retrospektiv betrachteten Patienten über den Beobachtungszeitraum wurde mit der Kaplan-Meier Methode untersucht. Bei dem Vergleich des Langzeitüberlebens mehrerer Gruppen wurde ein Long Rank Test verwendet. Alle Patienten ohne Ereignis wurden zensiert. Als Signifikanzniveau wurde 5% festgelegt, sodass Ergebnisse mit einem $p < 0,05$ signifikant sind. Die Abbildungen wurden mit IBM SPSS Statistics Software generiert und bearbeitet.

3.4. Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche für diese Arbeit erfolgte über die medizinische Metadatenbank Pubmed, einer bibliographischen Datenbank der NLM (National Library of Medicine) mithilfe der „Advanced Search“, unter einer wechselnden Kombination der Schlagworte „pulmonary arterial hypertension“ and „classification“, „epidemiology“, „diagnosis and treatment“, „prognosis“, „echocardiography“, „TAPSE“, „fractional area change“, „survival“, „bnp“, „outcome“, sowie „walk distance“. Betrachtet wurden dabei primär Publikationen im Zeitraum von 2018-2023, nur wenige, bedeutende ältere Studien wurden berücksichtigt und zitiert. Kumulativ zeigten sich unter den oben angegebenen Suchbedingungen circa 6594 Treffer. Erweitert wurde die Recherche durch die 2015 erschienenen sowie aktuellen Leitlinien der ESC/ERS (European Society of Cardiology/ European Respiratory Journal) zur Versorgung und Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. Die Volltextsuche erfolgte über das Universitätsnetz der Universität zu Köln, mithilfe eines VPN-Zugangs.

4. Ergebnisse

4.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs

Im Rahmen dieses Dissertationsprojektes wurden insgesamt 236 Patienten mit der Diagnose einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) aus der Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Köln retrospektiv betrachtet. Davon waren 68 (28,8%) Patienten männlich und 168 (71,2%) weiblich. Zum Zeitpunkt der PAH-Diagnose war der älteste Patient 91 Jahre alt, während der jüngste Patient 17 Jahre alt war. Im Mittel waren die Patienten bei Diagnose 60 (± 17) Jahre alt.

Folgende Grundverteilung der relevanten pulmonalen und kardiovaskulären Vorerkrankungen zeigte sich in der betrachteten Kohorte, 133 (56,4%) Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, 63 (26,7%) eine koronare Herzerkrankung, 42 (17,8%) einen Diabetes mellitus Typ II, 52 (21,6%) ein Vorhofflimmern, sowie 23 (9,7%) eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und 15 (6,4%) Patienten eine Lungenfibrose.

Anhand folgender Tabelle 7 wurden die Geschlechterverteilung sowie die kardiopulmonalen Vorerkrankungen übersichtlich dargestellt.

Tabelle 7

Patienten- und krankheitsspezifische Charakteristika zum Zeitpunkt der Baseline (Visite 0), in Klammern sind die Prozentwerte auf die Gesamtkohorte gerechnet angegeben

Betrachtung der gesamten Einschlusskohorte n=236 Patienten

Komorbiditäten und Patientencharakteristika	Eingeschlossene Patienten (n=236)
Koronare Herzkrankheit	63 (26,7%)
Arterielle Hypertonie	133 (56,4%)
Diabetes Mellitus Typ II	42 (17,8%)
Vorhofflimmern	52 (21,6%)
Lungenfibrose	15 (6,4%)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	23 (9,7%)
Männliches Geschlecht	68 (28,8%)
Weibliches Geschlecht	168 (71,2%)

Tabelle 7: Komorbiditäten und Geschlechterverteilung

Die angegebenen Werte entsprechen absoluten Häufigkeiten sowie relativen Häufigkeiten (n, %)

In Tabelle 8 wurden klinische und laborchemische Messwerte wie der BMI (Body-Maß-Index), die 6MWD (6-Minuten Gehstrecke), die während des 6MWD angegebene Dyspnoe (Borg Dyspnoe Skala), die klinische Schweregradeinteilung für Patienten mit pulmonaler Hypertonie gemäß WHO- bzw. NYHA-Klassifikation, das NTproBNP, der Hämoglobinwert (Hb), der Kreatininwert, die GFR (Filtrationsrate), sowie der bei einem Großteil der Patienten erhobene Eisen Status abgebildet.

Im Mittel hatten die Patienten zur Baseline einen BMI von 27,5 kg/m² (±5,9) und begannen mit einer NYHA-Klasse von 2,7 (±0,5). Dabei waren initial 53 Patienten (22,4%) den NYHA-Klassen I und II zuzuordnen und 183 Patienten (77,6%) höheren NYHA-Klassen zuzuordnen. Die gemittelte 6-Minuten Gehstrecke lag bei 342,7m (±136,6), während der Hb bei durchschnittlich 14g/dl (±2,3) und der Kreatininwert bei 1,1mg/dl (±0,7) lagen.

Bei 196 der 236 Patienten wurde initial das Ferritin bestimmt und lag gemittelt bei 148 ug/L (±162), während die Transferrin Sättigung bei 175 Patienten bestimmt wurde und im Schnitt bei 22,1 % (±14,8) lag.

Tabelle 8

Klinische und laborchemische Messwerte zum Zeitpunkt der Baseline-Visite (Visite 0), dabei konnte bei n=226 von n=236 Patienten initial ein vollständiger Datensatz erhoben werden.

Bei n=175 erfolgte zusätzlich eine Bestimmung des Eisenhaushaltes.

Klinische Messwerte zur Baseline (Visite 0) Gesamtkohorte

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Grösse (cm)	233	148	195	167.82	8.60
Gewicht (kg)	230	40.0	136	77.42	18.04
BMI (kg/m ²)	226	15.5	50	27.54	5.89
NYHA-Klasse	236	1.0	4	2.70	0.50
6MWD (m)	234	0	676	342.65	136.57
6MWD Borg Skala	226	0	11	4.51	2.81
NTproBNP (ng/l)	233	7	30722	1743.04	3005.59
GFR (ml/min/m ²)	228	6	253	79.80	37.39
Hb (g/dl)	236	3.38	22.10	13.99	2.27
Kreatinin (mg/dl)	236	.490	7.250	1.10	0.68
Ferritin (ug/L)	196	4.00	974.00	147.87	161.63
Transferrin (g/L)	192	1.540	4.02	2.76	0.53
Transferrinsättigung (%)	175	3.00	112.00	22.09	14.84

Tabelle 8: Klinische und Laborchemische Messwerte der Gesamtkohorte zur Baseline

Die angegebenen Werte entsprechen absoluten Häufigkeiten (n), den Minima, Maxima, sowie den Mittelwerten ± Standardabweichung.

4.2. Invasive Hämodynamik und Echokardiographie der Gesamtkohorte bei Erstdiagnose

In Tabelle 9 erfolgte die Darstellung der Ausgangssituation der invasiven Hämodynamik. Hier konnte bei 183 Patienten eine vollständige Bestimmung aller Messwerte erfolgen, während bei 219 Patienten mindestens eine Bestimmung des pulmonalarteriellen Drucks erfolgt ist.

Im Mittel zeigte sich bei 219 Patienten ein sPAP von 70mmHg (± 23), während der Diagnose entscheidende mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) bei 231 Patienten erfasst wurde und gemittelt bei 44mmHg ($\pm 14,5$) lag. Der pulmonal kapillare Verschlussdruck PAWP/PCWP wurde bei 220 Patienten bestimmt und lag gemittelt bei 11,3mmHg ($\pm 5,7$).

Das Herzzeitvolumen wurde bei 210 Patienten bestimmt und betrug 4,4L/min ($\pm 1,4$).

Die gemischtvenöse Sättigung wurde bei 183 Patienten bestimmt und lag bei gemittelt 64% (± 9).

Tabelle 9

Invasive Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung zum Zeitpunkt der Baselinevisite (Visite 0), dabei konnte bei n=183 von n=236 Patienten eine vollständige Messung durchgeführt werden.

Invasive Hämodynamik zur Baseline (Visite 0) Gesamtkohorte

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
mRAP (mmHg)	177	-1	19	7.62	4.36
sPAP (mmHg)	219	23	149	69.75	22.56
dPAP (mmHg)	206	3	76	26.09	10.67
mPAP (mmHg)	231	10	102	44.41	14.45
PAWP (mmHg)	220	1	47	11.29	5.72
TPG (mmHg)	210	5	89	32.70	14.33
DPG (mmHg)	198	-14	63	14.54	11.43
HZV (L/min)	210	1.80	10.40	4.39	1.38
Cardiac Index (L/min/m ²)	189	1.10	4.54	2.31	0.64
PVR (WU)	199	1.46	29.44	8.39	4.86
Pulse pressure (mmHg)	199	14	92	43.95	15.65
SaO ₂ (%)	183	76.4	100.0	94.00	4.17
SvO ₂ (%)	187	33.0	86.8	63.83	8.87

Tabelle 9: Invasive Hämodynamik mittels RHK zur Baseline

Die angegebenen Werte entsprechen absoluten Häufigkeiten (n), den Minima, Maxima, sowie den Mittelwerten \pm Standardabweichung.

In Tabelle 10 wurden die über eine transthorakale Echokardiographie erhobenen Messwerte, sowie die anschließend gebildeten Quotienten der Gesamtkohorte n=236 abgebildet.

Im Mittel lag die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zur Baseline bei 63% (± 6), die rechtsatriale Fläche bei 22ml/cm² ($\pm 6,5$), der Diameter der Vena cava inferior (VCI) bei durchschnittlich 19mm (± 4).

Der durchschnittliche systolische pulmonalarterielle Druck lag bei 67mmHg (± 23), während die maximale Flussgeschwindigkeit bzw. Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe bei 3,65m/s ($\pm 0,7$) lag. Die Größenverhältnisse des rechten Herzens wurden mittels der rechtsatrialen Fläche, mit durchschnittlich 22,10cm² ($\pm 6,5$) und des basalen, rechtsventrikulären Diameters, mit durchschnittlich 41,5mm ($\pm 7,2$), abgebildet.

Zur Evaluation der rechtsventrikulären Funktion wurden die TAPSE, welche im Durchschnitt bei 19mm (± 5) lag und die rechtsventrikuläre FAC, welche 35% ($\pm 9,7$) betrug, betrachtet.¹¹²

Der Quotient TAPSE/sPAP liegt gemittelt bei 0.33mm/mmHg ($\pm 0,17$), der Quotient aus TAPSE/TRPG (TAPSE/Druckgradient Trikuspidalklappe) lag bei 0,37mm/mmHg ($\pm 0,19$).

Für die Evaluation der diastolischen Funktion erfolgte die Bestimmung des E/A- und E/e' lat.-Quotienten sowie der Dezelerationszeit.¹¹³

Der E/A-Quotient konnte bei 143 Patienten erhoben werden und lag durchschnittlich bei 1.00 ($\pm 0,46$), der E/e' lat.-Quotient bei 7,8 ($\pm 2,97$) und die Dezelerationszeit bei 158 Patienten mit durchschnittlich 228ms (± 73 ms).

Tabelle 10

Echokardiographische Messwerte zum Zeitpunkt der Baseline (Visite 0), dabei konnte bei n=236 Patienten insgesamt, initial eine vollständige Messung durchgeführt werden.

Bei n=142 erfolgte zusätzlich eine Bestimmung der diastolischen Funktionsparameter.

Echokardiographische Messwerte zur Baseline (Visite 0) Gesamtkohorte

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
LV-EF (%)	236	29	83	63.31	6.09
LA-Volumenindex (ml/m ²)	236	3.60	88.80	27.67	10.14
LVEDD (mm)	236	19	56	43.18	5.54
RVOT (mm)	236	25	46	27.72	5.93
RA-Fläche (cm ²)	236	9.88	47.10	22.10	6.45
RV basal diameter (mm)	236	19	67	41.53	7.18
VCI-Diameter (mm)	236	8.00	66.00	18.97	4.42
TRV (m/s)	236	2.09	5.50	3.65	0.72
TRPG (mmHg)	236	17.00	134.00	61.25	22.42
sPAP (mmHg)	236	20	149	67.19	23.32
TAPSE (mm)	236	8.0	58.0	19.31	5.11
RV-FAC (%)	235	10.30	55.20	34.95	9.71
TAPSE/sPAP (mm/mmHg)	236	0.09	1.00	0.33	0.17
TAPSE/TRPG (mm/mmHg)	236	0.10	1.30	0.37	0.19
E/A	143	0.04	3.20	1.00	0.46
Dt (ms)	158	85	486	227.58	72.82
E/e' lat	142	2.60	19.90	7.83	2.97

Tabelle 10: Echokardiographische Messwerte zur Baseline

Die angegebenen Werte entsprechen absoluten Häufigkeiten (n), den Minima, Maxima, sowie den Mittelwerten ± Standardabweichung.

4.3. Mortalität

Insgesamt konnten 236 Patienten durchschnittlich über circa 5,2 ($\pm 3,1$) Jahre betrachtet werden, dabei lag der kürzeste Beobachtungszeitraum bei knapp einem halben Jahr, während der längste Beobachtungszeitraum unter Erkrankung bei über 18 ½ Jahren lag. In der betrachteten Kohorte waren zum Abschluss der Datenerhebung 61 (25,8%) Patienten verstorben, dabei konnte bei 56 Patienten der genaue Zeitpunkt des Todes erfasst werden. So lag das mittlere Alter zum Todeszeitpunkt bei 70 ½ ($\pm 12,8$) Jahren, während der jüngste Verstorbene 39 Jahre sowie der älteste Verstorbene 93 Jahre alt war. Nach erfolgter Diagnose vergingen unter den verstorbenen Patienten durchschnittlich circa 5 ($\pm 2,7$) Jahre bis zum Todeseintritt. Der kürzeste Abstand zwischen Diagnose und Exitus lag bei circa 0,7 Jahren, während der längste erfasste Abstand bei fast 12 Jahren lag. Die folgende Tabelle visualisiert die Angaben zur Mortalität. In folgender Tabelle 11 wurden Mortalität, das Alter bei Diagnose und Exitus, sowie der Beobachtungszeitraum übersichtlich dargestellt.

Tabelle 11

Altersangaben bei Diagnosestellung und Jahre mit Erkrankung bis zum Versterben oder zur letzten Visite.

Betrachtung der gesamten Einschlusskohorte n=236 Patienten.

Die Zeitabstände wurden in Jahren wiedergegeben.

Mortalität, Alter bei Diagnose und Exitus im Beobachtungszeitraum

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Alter bei Diagnose (J)	236	17.00	91.00	60.36	16.96
Alter bei Exitus (J)	56	39.00	93.00	70.55	12.82
Zeit bis Exitus nach ED (J)	56	0.67	11.92	4.96	2.70
Beobachtungszeitraum (J)	236	0.51	18.65	5.22	3.13

Tabelle 11: Mortalität, Alter bei Diagnose u. Exitus im Beobachtungszeitraum

Die angegebenen Werte entsprechen absoluten Häufigkeiten (n), den Minima, Maxima, sowie den Mittelwerten \pm Standardabweichung.

4.3.1. Analyse der Mortalitätsfaktoren der Gesamtkohorte bei Erstdiagnose

Um Faktoren identifizieren zu können, die einen Einfluss auf die Mortalität im untersuchten Kollektiv haben könnten, wurden die Daten von im Beobachtungszeitraum verstorbener Patienten mit denen überlebender Patienten verglichen.

Zunächst wurden mögliche Unterschiede bereits bei der ersten Vorstellung der Patienten betrachtet. Die im Verlauf verstorbenen Patienten waren zur Baselinevisite mit einem durchschnittlichen Alter von 66,3 Jahren ($\pm 12,7$) um 7,55 Jahren älter als die nicht Verstorbenen, damit war der Altersunterschied beider Gruppen hochsignifikant unterschiedlich, $p < 0.001$. Die Gehstrecke war mit 280,6m ($\pm 129,9$) durchschnittlich um 83,4m geringer als in der Vergleichsgruppe 364,1m ($\pm 132,6$), hier ist der Unterschied sogar hochsignifikant, $p < 0.001$. Während sich der durchschnittliche Hb-Wert kaum unterschied, lag die errechnete GFR in der verstorbenen Gruppe mit 68 ml/min/m² (± 30) um gemittelt 15,6 ml/min/m² unter der Vergleichsgruppe, somit lag auch hier ein sehr signifikanter Unterschied vor, $p = 0.006$.

Das NTproBNP lag in der Gruppe der verstorbenen Patienten mit 2233,6ng/l (± 2786), um durchschnittlich 664,6ng/l höher als in der Vergleichsgruppe, allerdings war der Unterschied nicht signifikant, $p = 0,138$.

In Tabelle 12 erfolgte die übersichtliche Darstellung der beschriebenen Verteilung.

Tabelle 12

Klinische Messwerte zum Zeitpunkt der Baseline (Visite 0), unterteilt nach Überleben, dabei konnte bei n=226 von n=236 Patienten insgesamt ein vollständiger Datensatz erhoben werden. Die im Verlauf verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1, die Überlebenden der Gruppe 0 zugeordnet.

Gruppenstatistiken: Klinische Messwerte zur Baseline (Visite 0) Gesamtkohorte mit Unterscheidung der im Verlauf verstorbenen Patienten

	Verstorben	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	p-Wert
Alter (J)	0	175	58.73	17.48	<0.001
	1	61	66.28	12.67	
BMI (kg/m ²)	0	167	27.75	5.94	0.363
	1	59	26.95	5.74	
6MWD (m)	0	174	364.05	132.55	<0.001
	1	60	280.62	129.91	
6MWD Borg Skala	0	170	4.15	2.68	<0.001
	1	56	5.61	2.93	
NTproBNP (ng/l)	0	172	1569.06	3068.50	0.138
	1	61	2233.61	2786.34	
GFR (ml/min/m ²)	0	170	83.76	38.78	0.006
	1	58	68.19	30.41	
Hb (g/dl)	0	175	13.98	2.36	0.902
	1	61	14.02	1.99	
Kreatinin (mg/dl)	0	175	1.09	0.75	0.567
	1	61	1.145	0.44	

Tabelle 12: Klinische und laborchemische Messwerte zur Baseline unterschieden nach verstorben/nicht verstorben.

Die angegebenen Werte entsprechen absoluten Häufigkeiten (n), den Mittelwerten ± Standardabweichung sowie den zweiseitigen p-Werten.

Echokardiographisch zeigten sich zur Baseline kaum Parameter mit signifikanten Unterschieden. So lag der VCI-Diameter in Gruppe 1 durchschnittlich bei 19,93 mm ($\pm 6,89$), während sich in der Vergleichsgruppe 0, ein durchschnittlicher Wert von 18,63 mm ($\pm 3,01$). Dieser Unterschied von durchschnittlich 1,3 mm war in der durchgeführten T-Testung signifikant, $p=0,046$.

Hinsichtlich der restlichen echokardiographischen Parameter fanden sich zumindest keine statistisch signifikanten Unterschiede zum Zeitpunkt der Baseline zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten. In der folgenden Tabelle wurde die beschriebene Verteilung der echokardiographischen Messwerte übersichtlich zum Zeitpunkt der Baseline dargestellt.

Tabelle 13

Klinische Messwerte zum Zeitpunkt der Baseline (Visite 0), unterteilt nach Überleben, dabei konnte bei $n=226$ von $n=236$ Patienten insgesamt ein vollständiger Datensatz erhoben werden. Die im Verlauf verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1, die Überlebenden der Gruppe 0 zugeordnet.

*Gruppenstatistiken: Echokardiographische Messwerte zur Baseline (Visite 0)
Gesamtkohorte mit Unterscheidung der im Verlauf verstorbenen Patienten*

	Verstorben	N	Mittelwert	Std.-	
				Abweichung	p-Wert
LV-EF (%)	0	175	63.30	5.90	0.992
	1	61	63.31	6.64	
LA-Volumenindex (ml/m ²)	0	175	27.54	10.28	0.746
	1	61	28.03	9.78	
LVEDD (mm)	0	175	43.00	5.59	0.405
	1	61	43.69	5.44	
RVOT (mm)	0	175	27.71	5.92	0.974
	1	61	27.74	5.99	
RA-Fläche (cm ²)	0	175	21.77	6.06	0.236
	1	61	23.03	7.43	
RV basal diameter (mm)	0	175	42.04	7.26	0.067
	1	61	40.08	6.81	
VCI-Diameter (mm)	0	175	18.63	3.09	0.046
	1	61	19.93	6.89	
TRV (m/s)	0	175	3.66	0.73	0.766
	1	61	3.63	0.71	
TRPG (mmHg)	0	175	61.45	22.69	0.821
	1	61	60.69	21.81	

sPAP (mmHg)	0	175	67.31	23.79	0.894
	1	61	66.85	22.10	
TAPSE (mm)	0	175	19.59	5.16	0.162
	1	61	18.52	4.92	
RV-FAC (%)	0	174	34.81	9.89	0.704
	1	61	35.36	9.22	
TAPSE/sPAP (mm/mmHg)	0	175	0.34	0.16	0.634
	1	61	0.32	0.18	
TAPSE/TRPG (mm/mmHg)	0	175	0.37	0.19	0.744
	1	61	0.36	0.22	
E/A	0	105	1.04	0.49	0.113
	1	38	0.90	0.35	
Dt (ms)	0	116	225.09	76.02	0.478
	1	42	234.43	63.47	
E/e'lat.	0	106	7.68	2.93	0.328
	1	36	8.24	3.08	

Tabelle 13: TTE Messwerte zur Baseline unterschieden nach verstorben/ nicht verstorben.

Die angegebenen Werte entsprechen absoluten Häufigkeiten (n), den Mittelwerten \pm Standardabweichung sowie den zweiseitigen p-Werten.

Hinsichtlich der hämodynamischen Messwerte zum Zeitpunkt der Baseline, zeigten sich ebenfalls nur wenige signifikant unterschiedliche Parameter zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten. So ließen sich sehr signifikante Unterschiede nur hinsichtlich der Sauerstoffsättigung SaO₂, 94,5% ($\pm 3,9$) in Gruppe 0, 92,4% ($\pm 6,6$) in Gruppe 1, $p=0,004$, sowie der zentralvenösen Sauerstoffsättigung SvO₂, 64,8% ($\pm 8,8$) in Gruppe 0, 60,5% ($\pm 8,4$) in Gruppe 1 nachweisen.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hinsichtlich des Herzzeitvolumens, hier lag das HZV der Gruppe 0 bei durchschnittlich 4,5L/min ($\pm 1,5$), während es in Gruppe 1 bei durchschnittlich 4,1 ($\pm 1,0$), $p=0,020$.

Hinsichtlich des Cardiac Index wurde ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einem p-Wert von $p=0,056$, mit 2,35 L/min/m² ($\pm 0,66$) in Gruppe 0 und durchschnittlich 2,15 L/min/m² ($\pm 0,55$) in Gruppe 1, nur knapp verpasst.

Keine der sonstigen erhobenen Messwerte zeigte zum Zeitpunkt der Baseline einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

In der folgenden Tabelle 14 wurde die Verteilung der hämodynamischen Messwerte übersichtlich zum Zeitpunkt der Baseline dargestellt.

Tabelle 14

Invasive Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung zum Zeitpunkt der Baseline (Visite 0), unterteilt nach Überleben, dabei konnte bei n=175 von n=236 Patienten insgesamt ein vollständiger Datensatz erhoben werden. Die im Verlauf verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1, die Überlebenden der Gruppe 0 zugeordnet.

Gruppenstatistiken: Invasive Hämodynamik zur Baseline (Visite 0) Gesamtkohorte mit Unterscheidung der im Verlauf verstorbenen Patienten

	Verstorben	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	p-Wert
sPAP (mmHg)	0	162	69.83	23.60	0.972
	1	55	69.71	19.66	
mRAP (mmHg)	0	132	7.47	4.22	0.332
	1	43	8.21	4.66	
dPAP (mmHg)	0	155	26.26	11.11	0.880
	1	49	26.00	9.19	
mPAP (mmHg)	0	171	44.62	15.07	0.797
	1	58	44.05	12.66	
TPG (mmHg)	0	155	33.23	15.29	0.417
	1	53	31.62	11.20	
DPG (mmHg)	0	148	15.17	12.26	0.208
	1	48	13.25	7.85	
HZV (L/min)	0	153	4.50	1.47	0.020
	1	55	4.06	1.04	
Cardiac Index (L/min/m ²)	0	143	2.35	.66	0.056
	1	44	2.15	.55	
PVR (WU)	0	144	8.41	5.08	0.906
	1	53	8.50	4.26	
Pulse pressure (mmHg)	0	149	43.88	15.94	0.982
	1	48	43.94	15.05	
SaO ₂ (%)	0	137	94.52	3.90	0.004
	1	44	92.44	4.57	
SvO ₂ (%)	0	140	64.82	8.83	0.005
	1	45	60.54	8.35	

Tabelle 14: RHK zur Baseline unterschieden nach verstorben/ nicht verstorben.

Die angegebenen Werte entsprechen absoluten Häufigkeiten (n), den Mittelwerten ± Standardabweichung sowie den zweiseitigen p-Werten.

4.4. Verläufe der prognostischen Messparameter über 5 Jahre

4.4.1. Verläufe der NYHA-Klasse, NTproBNP und 6MWD

Im Folgenden werden die prognostisch wichtigsten klinischen und laborchemischen Messwerte abgebildet. Dabei wird die Gruppe der verstorbenen Patienten als Gruppe 1, die der überlebenden Patienten als Gruppe 0 bezeichnet, diese Zuteilung wird über die weitere Arbeit beibehalten.

In Abbildung 3 wurde der Verlauf der NYHA-Klasse bis zur 5-Jahresvisite dargestellt, es konnten 115 Patienten betrachtet werden.

Bei der Baselineuntersuchung zeigte die durchschnittliche NYHA-Klasse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($2,79 \pm 0,54$ Gruppe 1 vs. $2,58 \pm 0,51$ Gruppe 0).

Nach einem Jahr zeigte sich in beiden Gruppen eine Verbesserung der NYHA-Klasse um durchschnittlich 0,22 in Gruppe 0, sowie 0,18 in Gruppe 1, mit nun signifikantem Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,030$).

Diese Verbesserungstendenz der NYHA-Klasse in Gruppe 0 setzte sich in der Folge weiter fort, wohingegen in Gruppe 1 eine Verschlechterungstendenz begann. So sahen wir nach drei Jahren ($2,68 \pm 0,56$ Gruppe 1 vs. $2,32 \pm 0,50$ Gruppe 0) einen nahezu hochsignifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,002$).

Nach fünf Jahren war der Unterschied zwischen beiden Gruppen sogar hochsignifikant ($p < 0,001$). In Gruppe 1 zeigte sich eine weitere Verschlechterung zur Vorvisite, während sich in Gruppe 0 keine Veränderungen der durchschnittlichen NYHA-Klasse zeigten ($2,96 \pm 0,56$ Gruppe 1 vs. $2,32 \pm 0,51$ Gruppe 0). Dabei war Veränderung der NYHA-Klasse innerhalb der Gruppe 1 von drei auf fünf Jahre sehr signifikant ($p=0,003$).

Abbildung 3

Verlauf der NYHA-Klasse von der Baseline über fünf Jahre.

Dabei erfolgen die Visiten im Abstand von 1, 3 und 5 Jahren.

Die später verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1 (rot), die Überlebenden der Gruppe 0 (blau) zugeordnet. * $p=0,03$, ** $p=0,002$, *** $p<0,001$, Signifikanz d. Unterschieds zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt nach 1, 3 und 5 Jahren.

$n=115$, davon verstorben= 28, nicht verstorben= 87

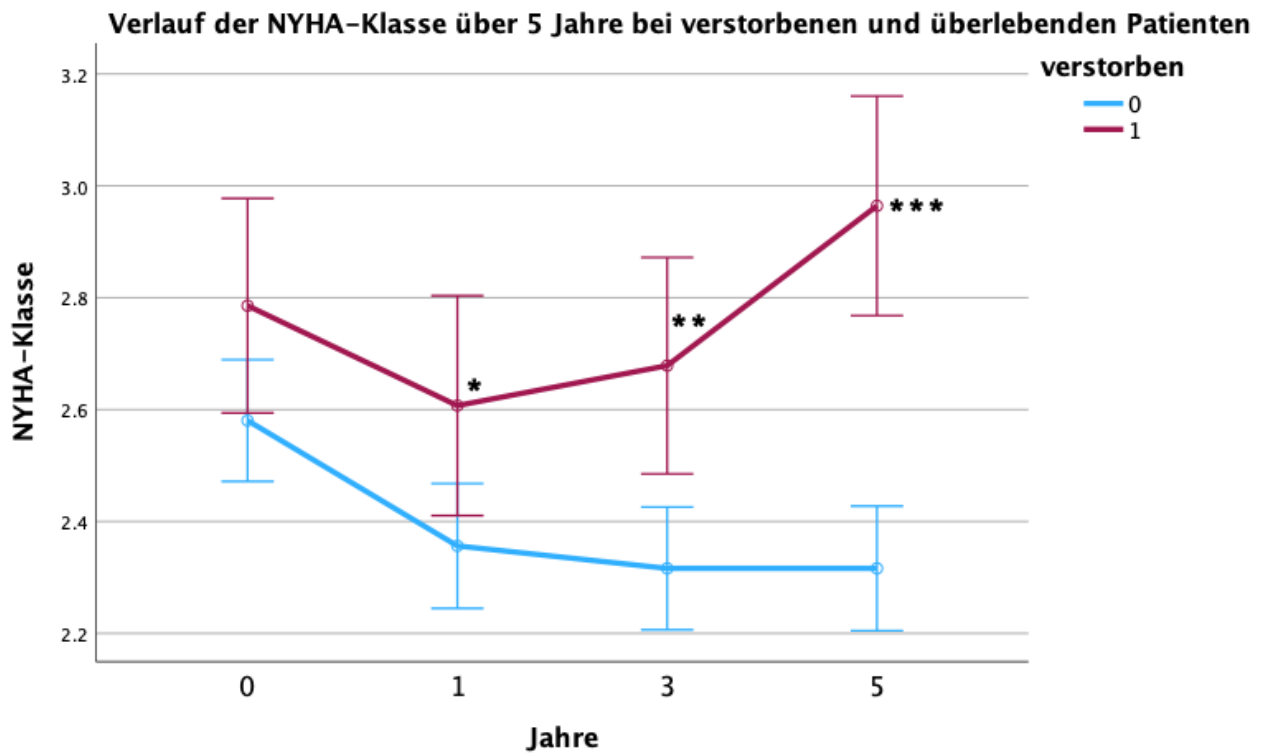


Abbildung 3: Vergleich des NYHA-Verlaufs von der Baseline bis zur Visite 4

In der folgenden Abbildung 4 wurde der Verlauf des kardialen Biomarkers NTproBNP über fünf Jahre abgebildet.¹¹⁴ Hier konnten 113 Patienten betrachtet werden, von diesen starben 27 im Verlauf. Bei der Baselineuntersuchung zeigte sich das durchschnittliche NTproBNP der Gruppe 1 mit 1441,5ng/l, ($\pm 1589,8$) höher als in Gruppe 0 mit 1295,7ng/l ($\pm 2034,0$), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,73$).

Nach einem Jahr unter Therapie zeigte sich im Vergleich zur Baselinevisite in beiden Gruppen ein signifikanter Abfall des Biomarkers. In Gruppe 1 fiel das durchschnittliche NTproBNP um 600,3 ng/l ($p=0,021$), in Gruppe 0 sogar um mehr als die Hälfte, 681,5ng/l ($p=0,002$). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war auch nach einem Jahr nicht signifikant (841,2ng/l $\pm 987,4$ Gruppe 1 vs. 614,3ng/l $\pm 999,1$ Gruppe 0, $p=0,304$).

Nach drei Jahren zeigte sich erstmals ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,023$). Während sich in Gruppe 1 ein signifikanter Anstieg des Biomarkers im Vergleich zur Vorvisite zeigte ($p=0,03$), sahen wir in Gruppe 0 einen nahezu konstanten Verlauf (1472,7ng/l $\pm 1819,4$ Gruppe 1 vs. 607,8ng/l $\pm 799,3$ Gruppe 0).

Nach fünf Jahren zeigte sich weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,029$). So sahen wir in Gruppe 1 eine nahezu Verdopplung des durchschnittlichen NTproBNP und eine signifikante Änderung zur Vorvisite ($p=0,038$). Erstmals zeigte sich ein Anstieg des Biomarkers in Gruppe 0, hier konnte nun ein höherer Wert als zur drei Jahresvisite gemessen werden (2859,5ng/l $\pm 4190,2$ Gruppe 1 vs. 974,4ng/l $\pm 1404,5$ Gruppe 0).

Abbildung 4

Verlauf des NTproBNP Mittelwerts von der Baseline (Visite 0) über fünf Jahre.

Die Visiten erfolgten im Abstand von 1, 3 und 5 Jahren.

Die später verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1 (rot), die Überlebenden der Gruppe 0 (blau) zugeordnet. * $p=0,023$, * $p=0,029$ p-Wert des Unterschieds zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt nach 3 und 5 Jahren.

n gesamt= 113, davon verstorben= 27, nicht verstorben= 86

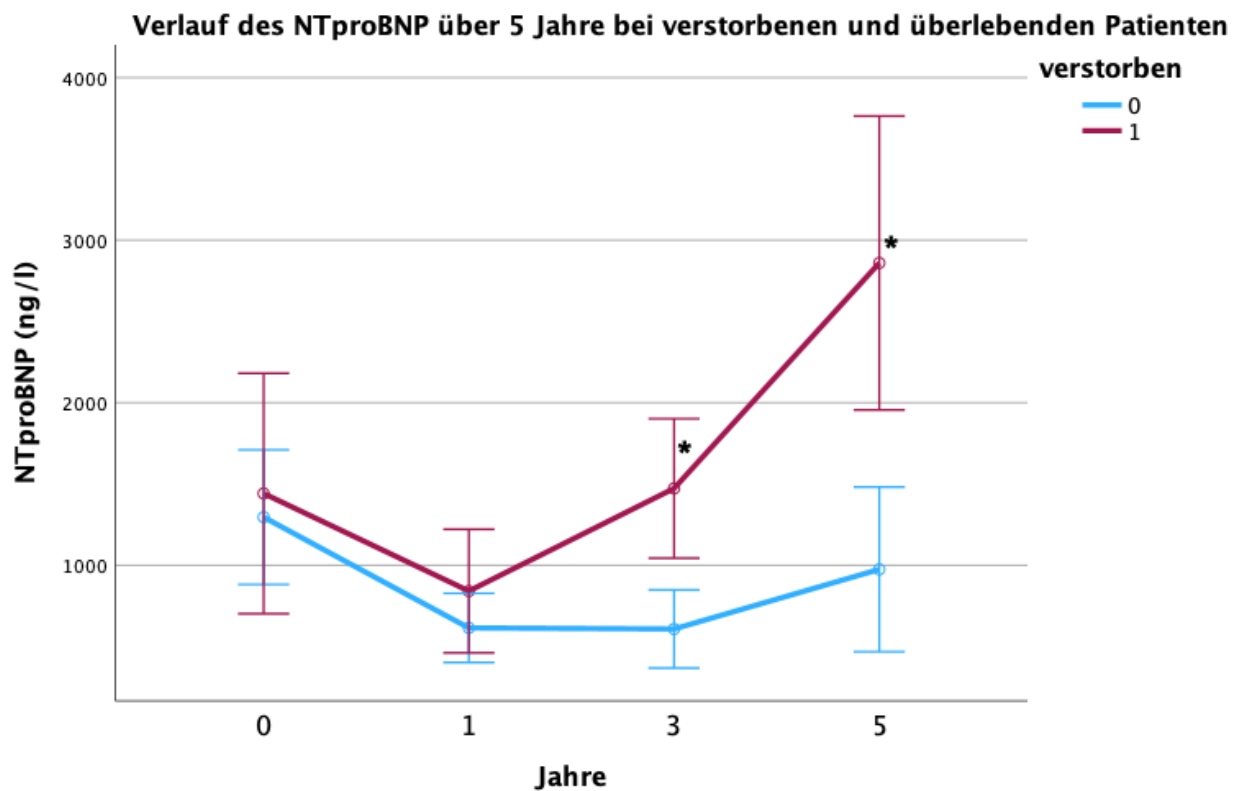


Abbildung 4: Vergleich des NTproBNP Verlaufs von der Baseline bis zur Visite 4

Ein weiteres häufig genutztes, prognostisch relevantes, nicht-invasives Messinstrument ist die 6-Minuten Gehstrecke ¹¹⁵. In folgender Abbildung 5 wurde der Verlauf der 6MWD nach vorangegangenem Muster abgebildet. Ausgewertet werden konnten hier 112 Patienten, 26 Patienten davon verstarben im Betrachtungsintervall.

Bereits zur Baselinevisite zeigte sich ein sehr signifikanter Unterschied ($p=0,005$) der durchschnittlichen 6MWD zwischen beiden Gruppen ($297\text{m}\pm 143$ Gruppe 1 vs. $381\text{m}\pm 125$ Gruppe 0). So lag die durchschnittliche 6MWD in Gruppe 0 über 80m höher als in Gruppe 1.

Nach einem Jahr unter Therapie zeigte sich in beiden Gruppen zunächst eine signifikante Besserung der Gehstrecke im Vergleich zur Baselinevisite. In Gruppe 1 sahen wir dabei eine hochsignifikante Besserung der 6MWD ($p<0,001$) mit einem Anstieg auf 371m (± 114).

In Gruppe 0 zeigte sich ebenfalls eine Besserung, allerdings fiel diese mit einem Anstieg auf 407m (± 130) geringer aus. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nach einem Jahr nicht mehr signifikant ($371\text{m}\pm 114$ Gruppe 1 vs. $407\text{m}\pm 130$ Gruppe 0, $p=0,248$).

Nach drei Jahren zeigten beide Gruppen fallende Werte der durchschnittlichen 6MWD, weiterhin ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($331\text{m}\pm 140$ Gruppe 1 vs. $380\text{m}\pm 165$ Gruppe 0, $p=0,217$).

Nach fünf Jahren imponierte in beiden Gruppen ein weiter anhaltender Abfall der Gehstrecke, welcher in Gruppe 1 stärker ausgeprägt war, allerdings zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied mehr zwischen beiden Gruppen ($288\text{m}\pm 155$ Gruppe 1 vs. $349\text{m}\pm 178$ Gruppe 0, $p=0,114$).

Abbildung 5

Verlauf der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) gemittelt, von der Baseline (Visite 0) über fünf Jahre. Die Visiten erfolgten im Abstand von 1, 3 und 5 Jahren.

Die später verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1 (rot), die Überlebenden der Gruppe 0 (blau) zugeordnet. ** $p=0,005$, p -Wert des Unterschieds zwischen beiden Gruppen zur Baseline (Visite 0)

n gesamt= 112, davon verstorben= 26, nicht verstorben= 86

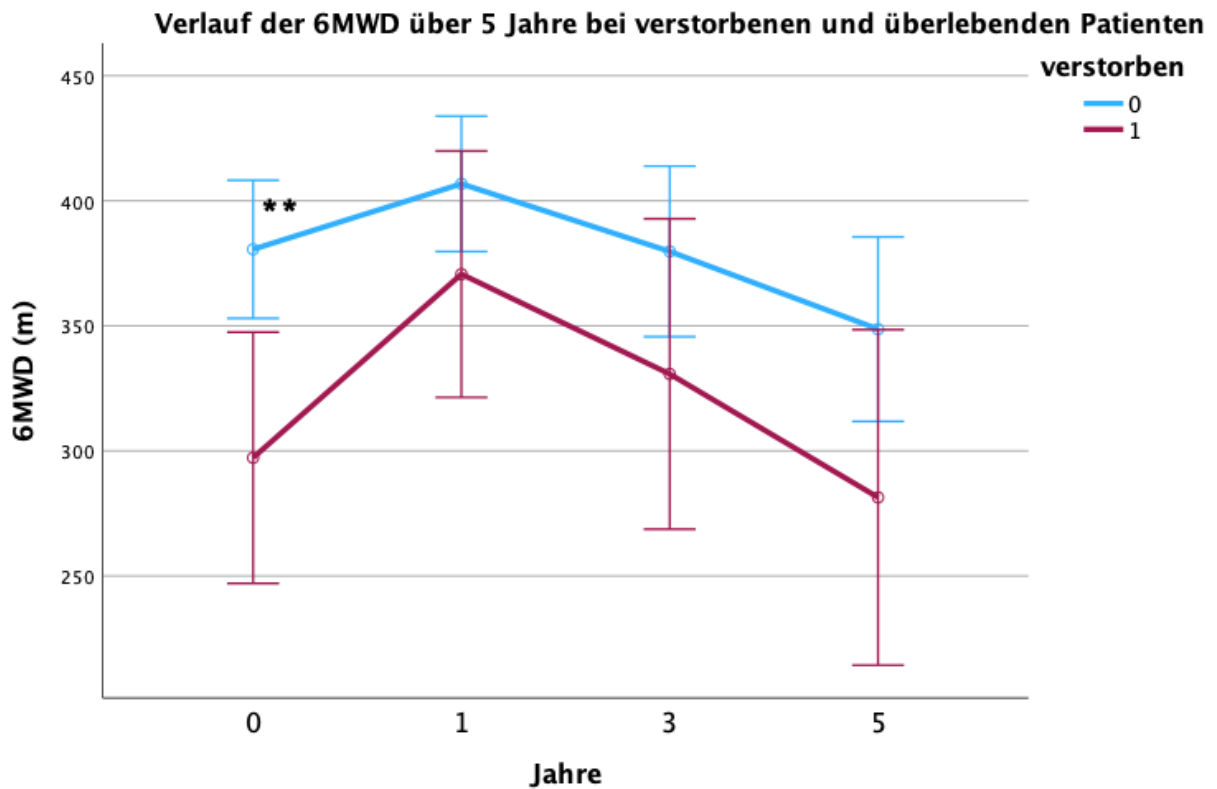


Abbildung 5: Vergleich des Verlaufs der 6MWD von der Baseline bis zur Visite 4

4.4.2. Verlauf der echokardiographischen Messwerte unterschieden nach Überleben

In den folgenden Abbildungen wurde die Entwicklung, der in dieser Arbeit fokussierten, rechtskardialen Messwerte über vier Visiten und fünf Jahre dargestellt. Zum Ausschluss relevanter begleitender linksventrikulärer Dysfunktionen, erfolgte eine Betrachtung der linksventrikulären Auswurfleistung in Form der LV-EF als Surrogatparameter.¹¹⁶ Hier zeigten sich über den Betrachtungszeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p=0,203$, Abb. 6).

Abbildung 6

Verlauf der LV-EF gemittelt in Prozent, von der Baseline (Visite 0) über fünf Jahre.

Die Visiten erfolgten im Abstand von 1, 3 und 5 Jahren.

Die später verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1(rot), die Überlebenden der Gruppe 0 (blau) zugeordnet.

n gesamt= 123, davon verstorben= 29, nicht verstorben= 94

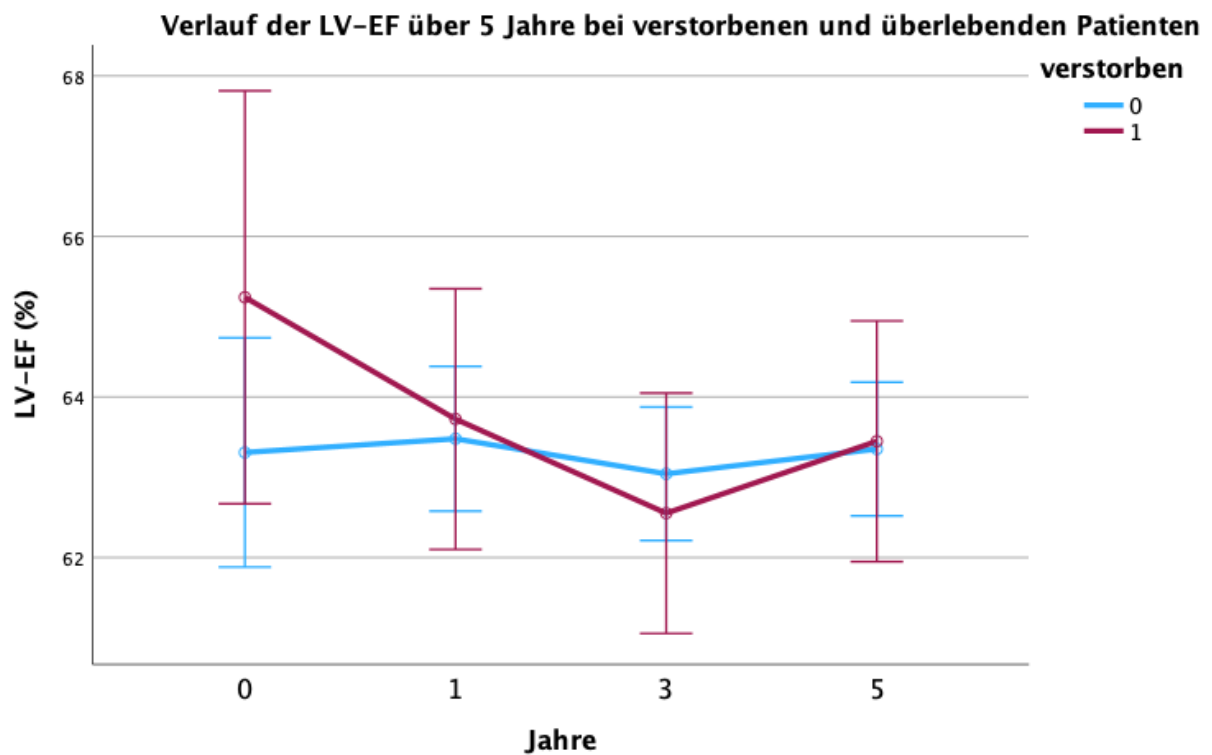


Abbildung 6: Vergleich des Verlaufs der LV-EF von der Baseline bis zur Visite 4

Eine vergrößerte rechtsatriale Fläche scheint, bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie, mit einem erhöhten Risiko und einer ungünstigen Prognose einherzugehen¹¹⁷, in der folgenden Abbildung 7 wurde die Entwicklung des rechtsatrialen Flächeninhalts bei 123 PAH Patienten über vier Visiten und fünf Jahre veranschaulicht.

Zur Baselineuntersuchung zeigten sich hinsichtlich der RA-Fläche keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (23,1cm²±7,2 Gruppe 1 vs. 21,4cm²±6,4 Gruppe 0, p=0,237).

Nach einem Jahr unter spezifischer Therapie zeigte sich in beiden Gruppen zunächst ein leichter Abfall der RA-Fläche. Es bestand weiterhin kein signifikanter Unterschied (22,3cm²±7,5 Gruppe 1 vs. 20,4cm²±6,7 Gruppe 0, p=0,209).

Nach drei Jahren imponierte ein deutlicher Anstieg der rechtsatrialen Fläche in Gruppe 1, hier kam es zu einer hochsignifikanten Veränderung im Vergleich zur Vorvisite (p=0,001). In der Vergleichsgruppe 0 sahen wir hingegen einen marginalen Anstieg (p=0,505).

So zeigte sich nach drei Jahren erstmals ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, in Gruppe 1 konnten wir signifikant höhere Werte als in Gruppe 0 ermitteln (25,9cm²±7,8 Gruppe 1 vs. 21,1cm²±9,2 Gruppe 0, p=0,011).

Nach fünf Jahren zeigte sich in Gruppe 1 ein weiterer, allerdings weniger steil verlaufender Anstieg der RA-Fläche, ohne signifikanten Unterschied zur Vorvisite (p=0,165).

In Gruppe 0 zeigte sich keine relevante Veränderung zur Vorvisite (p=0,753), es erfolgte ein marginaler Abfall der RA-Fläche ohne statistische Signifikanz (27,6cm²±8,9 Gruppe 1 vs. 20,8cm²±8,6 Gruppe 0).

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen wurde nach fünf Jahren erstmals hochsignifikant (p<0,001).

Abbildung 7

Verlauf der rechtsatrialen Fläche (in cm²) gemittelt von der Baseline (Visite 0) über fünf Jahre. Die Visiten erfolgten im Abstand von 1, 3 und 5 Jahren.

Die später verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1 (rot), die Überlebenden der Gruppe 0 (blau) zugeordnet. * p=0,011, *** p<0,001, p-Wert des Unterschieds zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt nach 3 und 5 Jahren

n gesamt= 123, davon verstorben= 29, nicht verstorben= 94

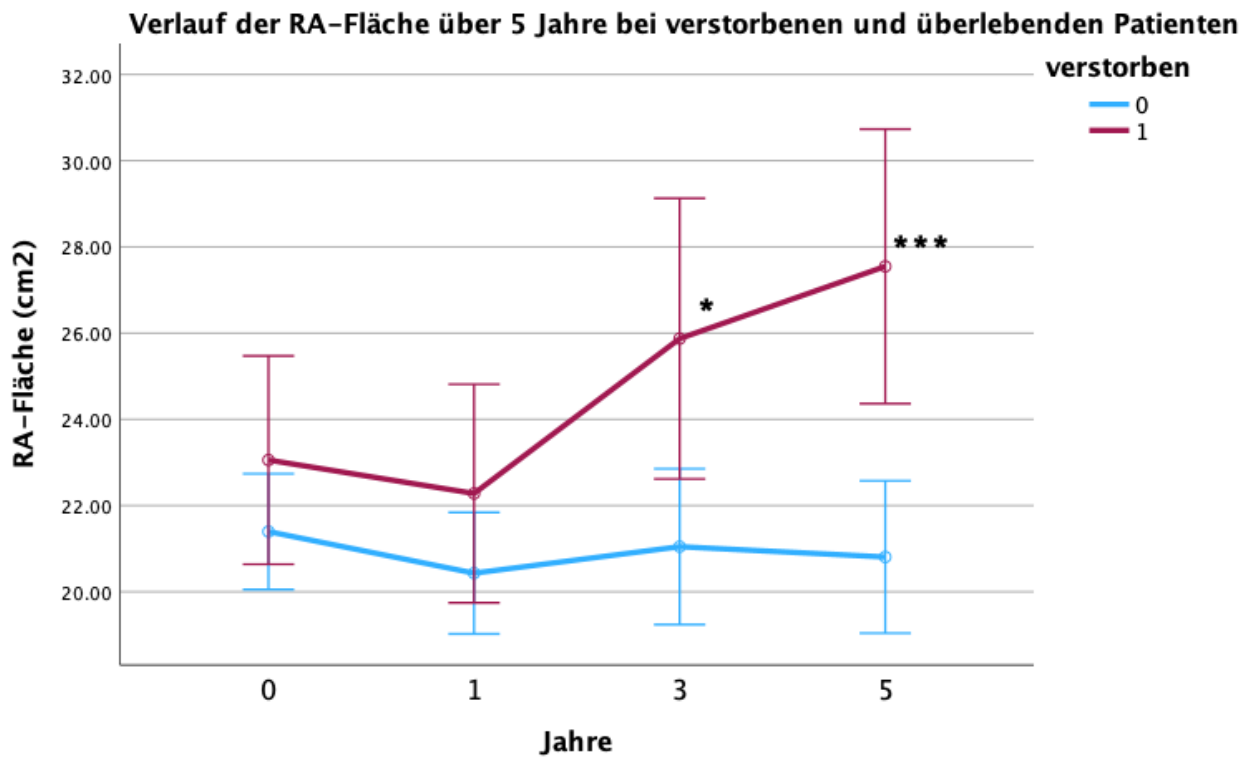


Abbildung 7: Vergleich des Verlaufs der RA-Fläche von der Baseline bis zur Visite 4

In der folgenden Abbildung 8 wurde die Entwicklung des durchschnittlichen Diameters der Vena cava inferior bei 123 PAH Patienten über fünf Jahre veranschaulicht.

Zur Baselineuntersuchung lagen die durchschnittlichen Werte für den VCI-Diameter in Gruppe 1 deutlich höher als in der Vergleichsgruppe, allerdings war der Unterschied nicht signifikant ($20,8\text{cm} \pm 9,5$ Gruppe 1 vs. $18,5\text{cm} \pm 3,2$ Gruppe 0, $p=0,203$).

Nach einem Jahr zeigte sich in beiden Gruppen zunächst ein abfallender Trend, wobei dieser in Gruppe 1 deutlich ausgeprägter war. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nach einem Jahr signifikant ($20,1\text{cm} \pm 4,2$ Gruppe 1 vs. $18,2\text{cm} \pm 2,7$ Gruppe 0, $p=0,027$).

Nach drei Jahren konnte in Gruppe 0 eine marginale Zunahme des VCI-Diameters beobachtet werden, während sich in Gruppe 1 zunächst eine weiter anhaltende Abnahme des durchschnittlichen VCI-Diameters zeigte. Insgesamt näherten sich dadurch die durchschnittlichen Werte beider Gruppen aneinander, der Unterschied zwischen den Gruppen war nach drei Jahren nicht mehr signifikant ($19,2\text{cm} \pm 3,6$ Gruppe 1 vs. $18,4\text{cm} \pm 2,9$ Gruppe 0, $p=0,261$).

Nach fünf Jahren imponierte in Gruppe 1 ein steiler Anstieg des durchschnittlichen VCI-Diameters, währenddessen zeigte sich in Gruppe 0 nur eine geringe Schwankung mit marginal abfallenden Werten. Dadurch war der Unterschied zwischen beiden Gruppen erstmals hochsignifikant ($20,7\text{cm} \pm 3,3$ Gruppe 1 vs. $18,2\text{cm} \pm 3,2$ Gruppe 0, $p<0,001$). Somit ließen sich in Gruppe der versterbenden Patienten nach fünf Jahren deutlich höhere Diameter der Vena cava inferior als in der Gruppe 0 nachweisen.

Abbildung 8

Verlauf des Durchmessers der Vena cava inferior (in mm) gemittelt von der Baseline (Visite 0) über fünf Jahre. Die Visiten erfolgten im Abstand von 1, 3 und 5 Jahren.

Die später verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1 (rot), die Überlebenden der Gruppe 0 (blau) zugeordnet. * $p=0,027$, *** $p<0,001$, p-Wert des Unterschieds zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt nach 1 und 5 Jahren

n gesamt= 123, davon verstorben= 29, nicht verstorben= 94

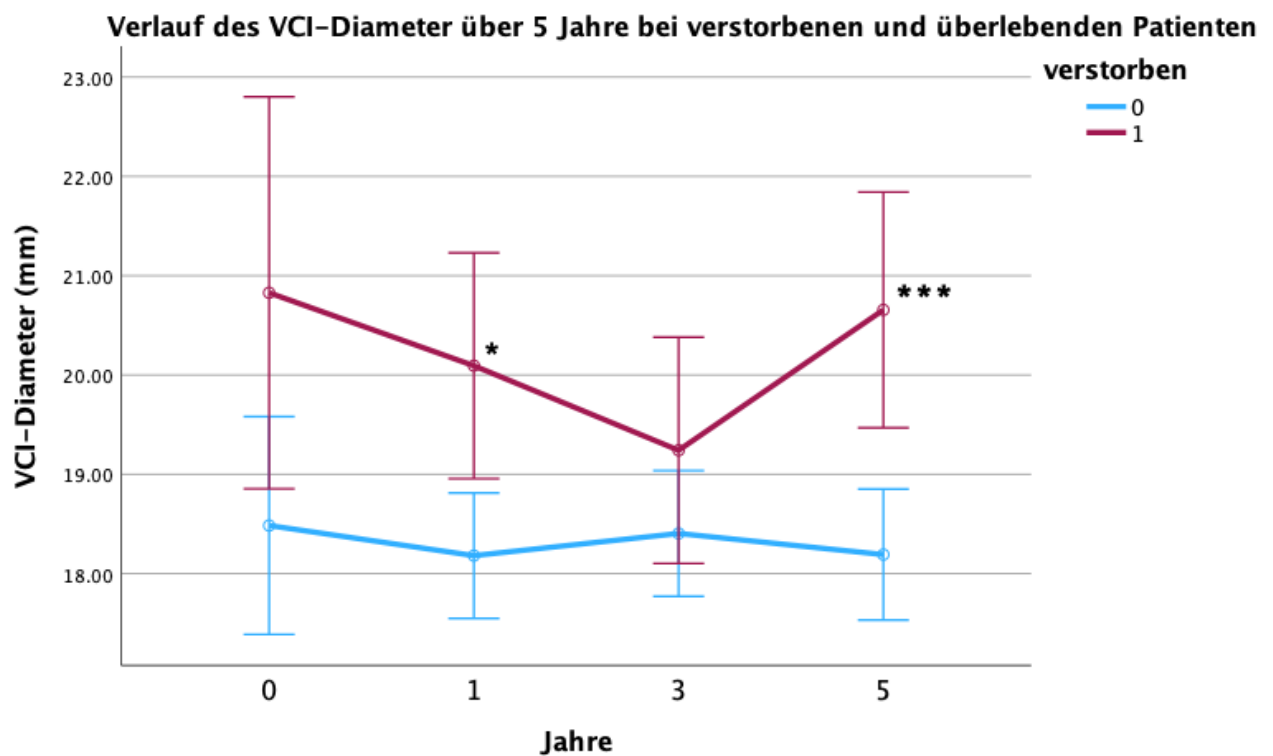


Abbildung 8: Vergleich des Verlaufs des VCI-Diameter von der Baseline bis zur Visite 4

In der Abbildung 9 konnte der Verlauf der TAPSE, als rechtsventrikulärer Funktionsparameter¹¹⁸, bei 123 Patienten über fünf Jahre, nach obigem Muster dargestellt werden.

Zur Baselinevisite zeigte sich in beiden Gruppen eine ähnliche Ausgangssituation, es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (18,3mm±5,1 Gruppe 1 vs. 19,0mm±3,8 Gruppe 0, p=0,461).

Nach einem Jahr unter Therapie sahen wir zunächst in beiden Gruppen aszendierende Werte, dabei verlief der Anstieg in Gruppe 0 deutlich steiler als in Gruppe 1 und war hochsignifikant höher als zur Baselineuntersuchung (p<0,001), dennoch konnte weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen abgeleitet werden (19,5mm±4,8 Gruppe 1 vs. 21,2mm±4,3 Gruppe 0, p=0,066).

Nach drei Jahren zeigte sich in beiden Gruppen ein geringfügiger, nicht signifikanter Abfall der TAPSE im Vergleich zur letzten Untersuchung (p=0,708 Gruppe 1 und p=0,664 für Gruppe 0). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen abgeleitet werden, (19,3mm±4,5 Gruppe 1 vs. 21,1mm±4,2 Gruppe 0, p=0,051).

Zur Untersuchung nach 5 Jahren zeigte sich eine Fortsetzung der abfallenden durchschnittlichen TAPSE in beiden Gruppen, allerdings mit insbesondere in Gruppe 1 erhöhter Dynamik. Erstmals konnte nach fünf Jahren ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen abgeleitet werden (18,0mm±4,9 Gruppe 1 vs. 20,5mm±4,8 Gruppe 0, p=0,020). So zeigte sich in Gruppe 1 nach fünf Jahren eine signifikant niedrigere TAPSE als in Gruppe 0.

Abbildung 9

Verlauf der TAPSE in mm gemittelt von der Baseline (Visite 0) über fünf Jahre.

Die Visiten erfolgten im Abstand von 1, 3 und 5 Jahren. Die später verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1 (rot), die Überlebenden der Gruppe 0 (blau) zugeordnet. * $p=0,020$, p-Wert des Unterschieds zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt nach 5 Jahren.

n gesamt= 123, davon verstorben= 29, nicht verstorben= 94

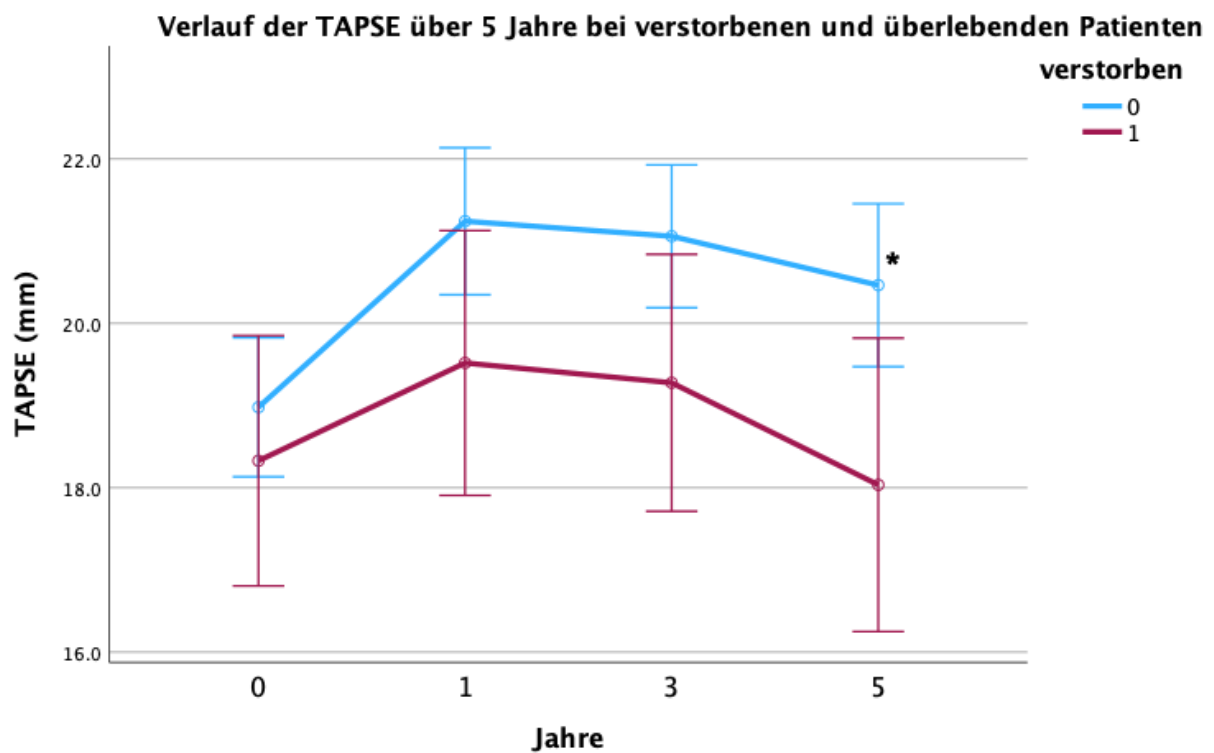


Abbildung 9: Vergleich des Verlaufs der TAPSE von der Baseline bis zur Visite 4

Als weiterer rechtsventrikulärer Funktionsparameter wurde die RV-FAC (rechtsventrikuläre Flächenänderung) betrachtet ¹¹⁹. Die RV-FAC konnte bei 122 Patienten über fünf Jahre bestimmt und in Abbildung 10 abgebildet werden.

Zur Baseline imponierten in beiden Gruppen ähnliche durchschnittliche RV-FAC Werte, es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen (34,5%±7,9 Gruppe 1 vs. 35,1%±9,1 Gruppe 0, p=0,747).

Nach einem Jahr sahen wir einen leichten, nicht signifikanten Anstieg der RV-FAC in Gruppe 1 im Vergleich zur Baselineuntersuchung (p=0,250), in Gruppe 0 zeigte sich hingegen ein hochsignifikanter Anstieg des rechtsventrikulären Funktionsparameters (p<0,001). Allerdings lag nach einem Jahr kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor (36,2%±10 Gruppe 1 vs. 39,5%±8,1 Gruppe 0, p=0,070).

Nach drei Jahren zeigten sich in beiden Gruppen abfallende RV-FAC Werte, dabei konnte in Gruppe 1 ein deutlich steilerer Abfall, allerdings ohne Signifikanz (p=0,107) beobachtet werden. Erstmals konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen abgeleitet werden (33,2%±9,4 Gruppe 1 vs. 38,1%±9,0 Gruppe 0, p=0,013).

Zur Folgevisite nach fünf Jahren setzte sich dieser Trend fort. So sahen wir in beiden Gruppen weiterhin abfallende RV-FAC Werte, wobei Gruppe 1 im Vergleich zur Vorvisite eine erneut aggravierend verlaufende, nun signifikante Abwärtsdynamik bot (p=0,011).

Erstmals konnte ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen abgeleitet werden (28,4%±10,2 Gruppe 1 vs. 36,8%±9,4 Gruppe 0, p<0,001).

So zeigten sich in Gruppe 0 nach drei und fünf Jahren signifikant höhere RV-FAC Werte als in der versterbenden Vergleichsgruppe.

Abbildung 10

Verlauf des RV-FAC gemittelt in Prozent, von der Baseline (Visite 0) über fünf Jahre.

Die Visiten erfolgten im Abstand von 1, 3 und 5 Jahren.

Die später verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1 (rot), die Überlebenden der Gruppe 0 (blau) zugeordnet. * $p=0,013$, *** $p<0,001$, p-Wert des Unterschieds zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt nach 3 und 5 Jahren.

n gesamt= 122, davon verstorben= 29, nicht verstorben= 93

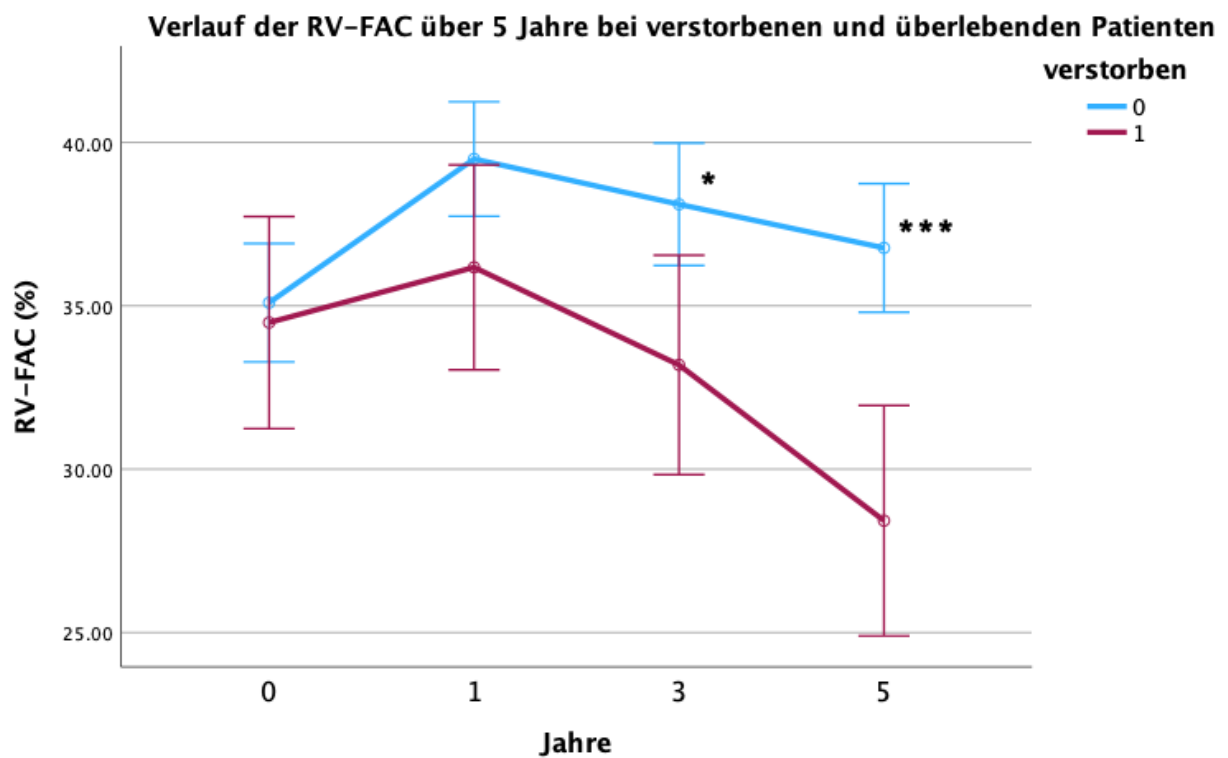


Abbildung 10: Vergleich des RV-FAC Verlaufs von der Baseline bis zur Visite 4

Bei 123 Patienten konnte der systolische pulmonalarterielle Druck über vier Visiten und fünf Jahre erfasst und in der Abbildung 11 dargestellt werden.

Ähnlich wie bei der TAPSE und der RV-FAC, unterschieden sich die durchschnittlichen systolischen pulmonalarteriellen Drücke (sPAP) beider Gruppen zur Baselinevisite nur wenig voneinander, es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen abgeleitet werden (68,5mmHg±22,7 Gruppe 1 vs. 64,7mmHg±23,2 Gruppe 0, p=0,440).

Nach einem Jahr zeigte sich in Gruppe 1 ein nur leichtgradig veränderter sPAP (p=0,856), in Gruppe 0 hingegen zeigte sich ein im Vergleich zur Vorvisite hochsignifikanter Abfall des durchschnittlichen sPAP (p<0,001), der Unterschied zwischen beiden Gruppen wurde nach einem Jahr erstmals sehr signifikant (67,6mmHg±25,8 Gruppe 1 vs. 52,0mmHg±18,8 Gruppe 0, p=0,004).

Nach drei Jahren unter Therapie sahen wir in beiden Gruppen signifikant ansteigende Werte, während die Änderung in Gruppe 1 hochsignifikant war (p<0,001), sahen wir in Gruppe 0 einen knapp signifikanten, allerdings weniger steilen Anstieg des durchschnittlichen sPAP (p=0,047). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen wurde nun hochsignifikant (79,2mmHg±28,9 Gruppe 1 vs. 56,1mmHg±24,6 Gruppe 0, p<0,001).

Zur Folgevisite nach fünf Jahren sahen wir eine Fortsetzung dieses Trends mit einer leichten Abflachung, in beiden Gruppen konnte ein prolongierter Anstieg des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) nachgewiesen werden. In Gruppe 1 war die Änderung zur Vorvisite weiter signifikant (p=0,041), in der Vergleichsgruppe 0 zeigte sich keine signifikante Änderung mehr (p=0,704). Die durchschnittlichen sPAP Werte beider Gruppen lagen deutlich auseinander, der Unterschied zwischen beiden Gruppen war weiter hochsignifikant (86,9mmHg±33,8 Gruppe 1 vs. 56,7mmHg±27,7 Gruppe 0, p<0,001).

Die durchschnittlichen sPAP Werte der Gruppe 1 waren bereits nach einem Jahr signifikant, nach drei und fünf Jahren sogar hochsignifikant höher, als in der Vergleichsgruppe.

Abbildung 11

Verlauf des sPAP in mmHg gemittelt von der Baseline (Visite 0) über fünf Jahren.

Die Visiten erfolgten im Abstand von 1, 3 und 5 Jahren.

Die später verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1 (rot), die Überlebenden der Gruppe 0 (blau) zugeordnet. ** $p=0,004$, *** $p<0,001$, *** $p<0,001$, p-Wert des Unterschieds zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt nach 1, 3 und 5 Jahren.

n gesamt= 123, davon verstorben= 29, nicht verstorben= 94

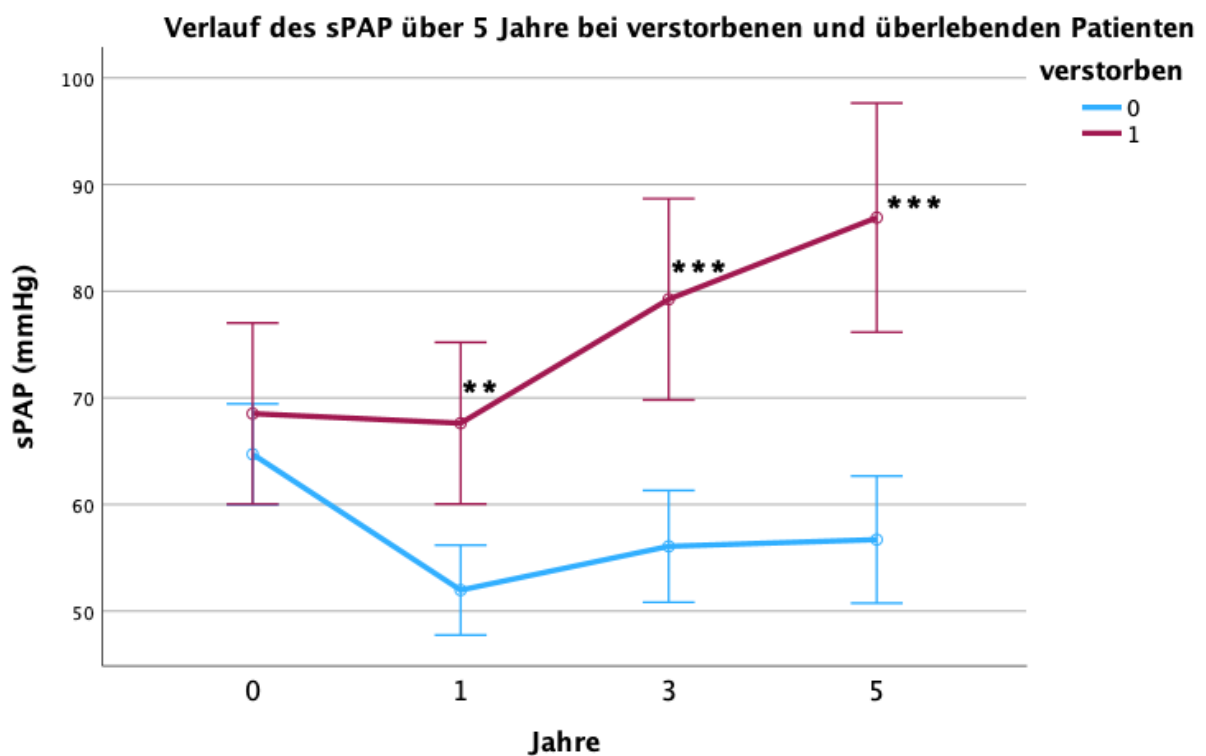


Abbildung 11: Vergleich des Verlaufs des sPAP von der Baseline bis zur Visite 4

Im Folgenden wurde der Verlauf des Quotienten aus TAPSE/sPAP 123 untersuchter Patienten über fünf Jahre und vier Visiten dargestellt. Die TAPSE/sPAP Ratio wird zunehmend als unabhängiger prognostischer Faktor für kardiovaskuläre Sterblichkeit bei PAH betrachtet¹²⁰.

In Abbildung 12 wurde der Verlauf des Quotienten abgebildet.

Zur Baseline lagen beide Gruppen oberhalb von 0,30mm/mmHg und unterschieden sich nur wenig voneinander, kein signifikanter Unterschied (0,31mm/mmHg±0,19 Gruppe 1 vs. 0,34 mm/mmHg±0,16 Gruppe 0, p=0,457).

Nach einem Jahr zeigte sich in beiden Gruppen zunächst ein Anstieg des Quotienten, dabei sahen wir einen moderaten Anstieg in Gruppe 1, in Gruppe 0 konnte ein steiler, zur Baselineuntersuchung hochsignifikanter Unterschied (p<0,001) festgestellt werden.

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war bereits nach einem Jahr sehr signifikant (0,35mm/mmHg±0,19 Gruppe 1 vs. 0,46mm/mmHg±0,17 Gruppe 0, p=0,004).

Nach drei Jahren sahen wir in beiden Gruppen einen Abfall der Quotienten, dieser fiel in Gruppe 1 steiler aus als in Gruppe 0, allerdings waren die Veränderungen verglichen zur Vorvisite nicht signifikant (p>0,05). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen hingegen war nach drei Jahren hochsignifikant (0,29mm/mmHg±0,15 Gruppe 1 vs. 0,44mm/mmHg±0,18 Gruppe 0, p<0,001).

Nach fünf Jahren konnten wir in Gruppe 1 einen weiteren Abfall des Quotienten beobachten, dieser fiel allerdings weniger steil aus als zur Vorvisite, in Gruppe 0 sahen wir einen nahezu konstanten Wert. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen stellte sich nach fünf Jahren noch deutlicher dar, es zeigte sich weiterhin ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (0,25mm/mmHg±0,15 Gruppe 1 vs. 0,44mm/mmHg±0,22 Gruppe 0, p<0,001). Somit konnten in Gruppe 1, nach einem Jahr sehr signifikant, nach drei und fünf Jahren sogar hochsignifikant geringere Quotienten bestimmt werden als in der Vergleichsgruppe 0.

Abbildung 12

Verlauf des Quotienten TAPSE/sPAP gemittelt in mm/mmHg von der Baseline (Visite 0) über fünf Jahre. Die Visiten erfolgten im Abstand von 1, 3 und 5 Jahren.

Die später verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1 (rot), die Überlebenden der Gruppe 0 (blau) zugeordnet. ** $p=0,004$, *** $p<0,001$, *** $p<0,001$, p-Wert des Unterschieds zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt nach 1, 3 und 5 Jahren

n gesamt= 123, davon verstorben= 29, nicht verstorben= 94

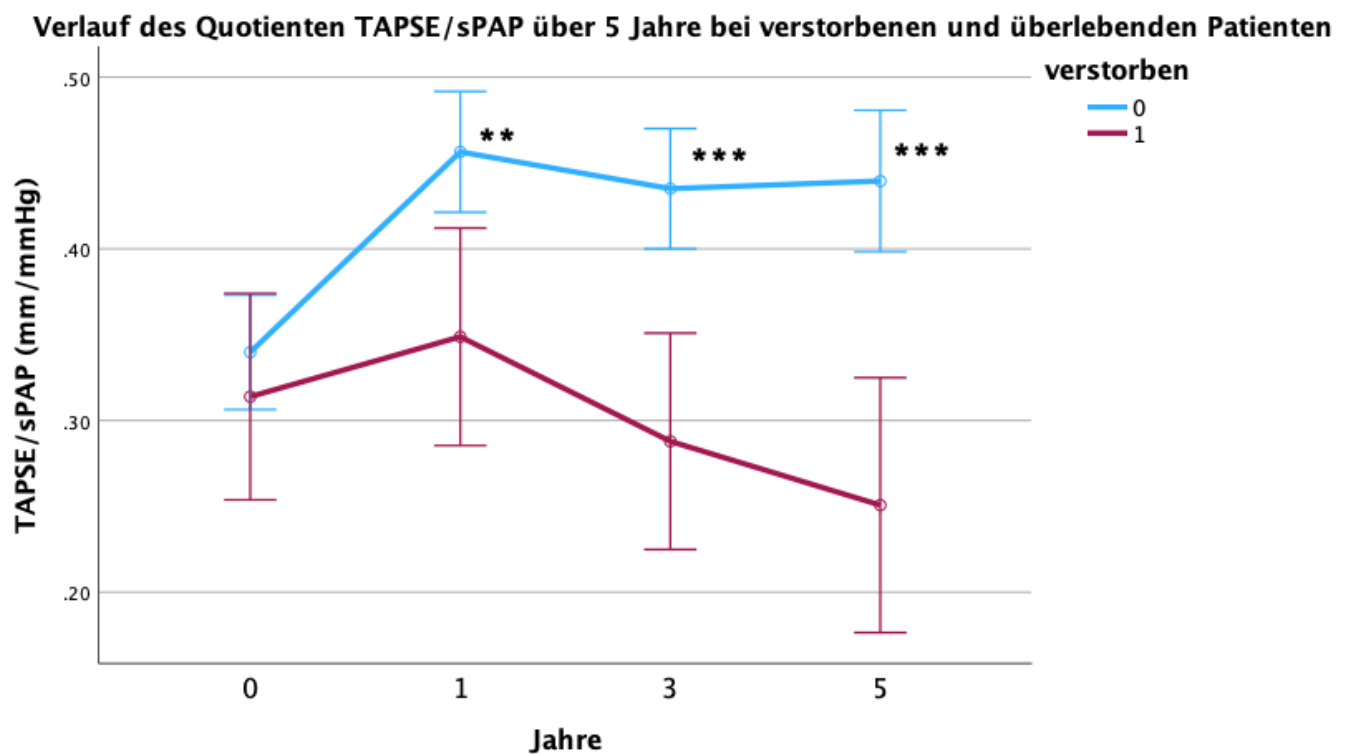


Abbildung 12: Vergleich des Verlaufs des Quotienten TAPSE/sPAP von der Baseline bis zur Visite 4

In Abbildung 13 wurde der Verlauf der maximalen trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV) bei 123 Patienten über fünf Jahre abgebildet.

Zur Baseline lag die durchschnittliche Regurgitationsgeschwindigkeit in Gruppe 1 höher als in Gruppe 0, allerdings ohne Signifikanz ($3,81\text{m/s} \pm 0,70$ Gruppe 1 vs. $3,52\text{m/s} \pm 0,73$ Gruppe 0, $p=0,070$). Während sich nach einem Jahr in Gruppe 1 ein mäßiger Anstieg der TRV zeigte, sahen wir in Gruppe 0 einen starken, hochsignifikanten Rückgang der durchschnittlichen TRV ($p<0,001$) im Vergleich zur Baseline, der Unterschied zwischen beiden Gruppen wurde hochsignifikant ($3,84\text{m/s} \pm 0,72$ Gruppe 1 vs. $3,33\text{m/s} \pm 0,60$ Gruppe 0, $p<0,001$).

Nach drei Jahren konnten wir in beiden Gruppen signifikant zur Vorvisite ansteigende Werte beobachten ($p=0,004$ Gruppe 1 und $p=0,002$ Gruppe 0).

In Gruppe 1 konnten wie zur Vorvisite hochsignifikant höhere Werte als in Gruppe 0 ermittelt werden ($4,08\text{m/s} \pm 0,82$ Gruppe 1 vs. $3,47\text{m/s} \pm 0,71$ Gruppe 0, $p<0,001$).

Nach fünf Jahren sahen wir in beiden Gruppen weniger steile, allerdings weiter steigende durchschnittliche TRV Werte, die Veränderung zur Vorvisite war in beiden Gruppen nicht signifikant. Auch nach fünf Jahren zeigten sich in Gruppe 1 weiterhin hochsignifikant höhere TRV Werte als in Gruppe 0 ($4,14\text{m/s} \pm 0,83$ Gruppe 1 vs. $3,49\text{m/s} \pm 0,82$ Gruppe 0, $p<0,001$).

Somit lag die durchschnittliche TRV in Gruppe 1 an den Zeitpunkten nach einem, drei und fünf Jahren hochsignifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

Abbildung 13

Verlauf der maximalen trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit TRV in m/s gemittelt von der Baseline (Visite 0) über fünf Jahren. Die Visiten erfolgten im Abstand von 1, 3 und 5 Jahren. Die später verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1 (rot), die Überlebenden der Gruppe 0 (blau) zugeordnet. *** $p < 0,001$, *** $p < 0,001$, *** $p < 0,001$, p-Wert des Unterschieds zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt nach 1, 3 und 5 Jahren.

n gesamt= 123, davon verstorben= 29, nicht verstorben= 94

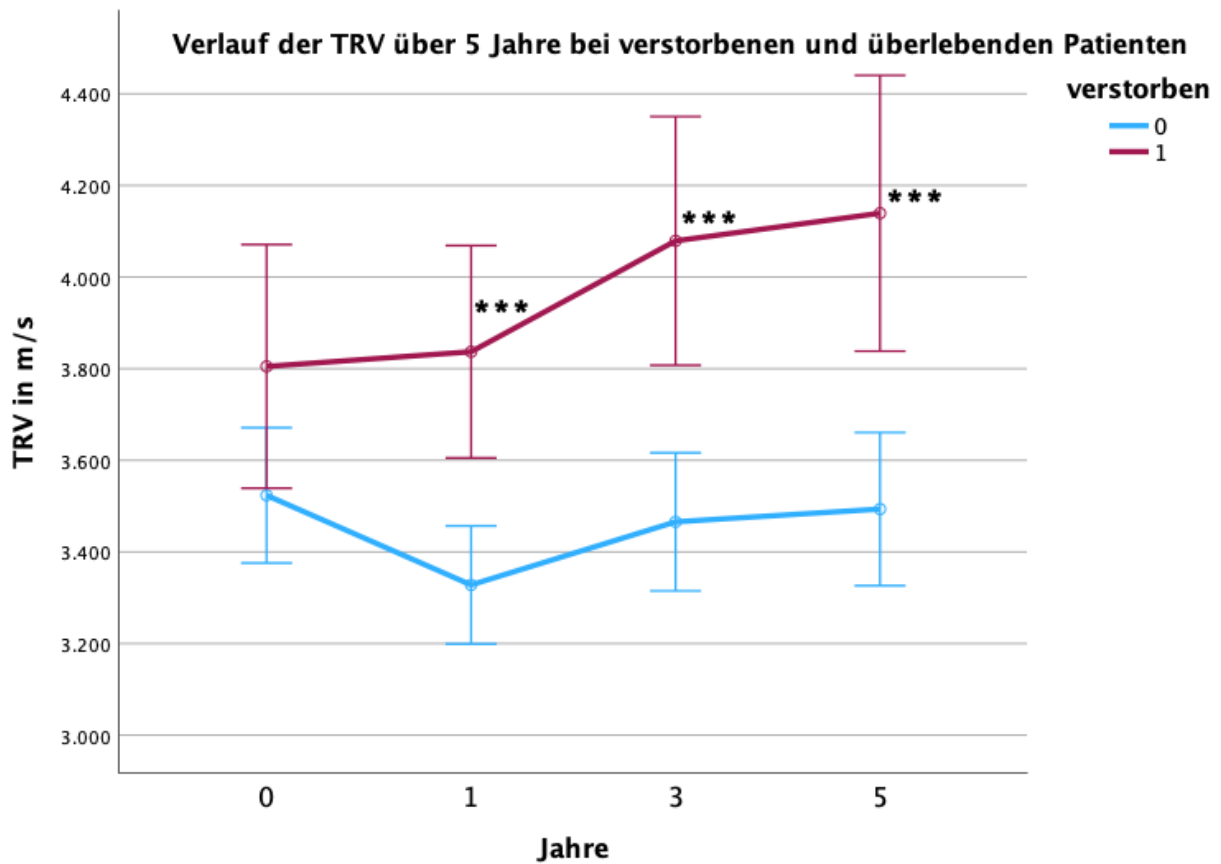


Abbildung 13: Vergleich des Verlaufs der maximalen TRV von der Baseline bis zur Visite 4

4.4.3. Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse der Kohorte

In den folgenden Abbildungen 14 und 15 erfolgte eine Ereignisanalyse mithilfe der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse. Dabei wurden in der Abbildung 14 der Verlauf der Gesamtkohorte und in Abbildung 15 der geschlechtsspezifische Verlauf über 150 Monate dargestellt.

Bezogen auf die betrachtete Gesamtkohorte lag das mittlere ereignisfreie Überleben hier bei circa 129 (95%-KI [105; 153]) Monaten.

In Abbildung 15 wurde visualisiert, dass sich in den ersten 60 Monaten nur wenig Unterschiede im Verlauf männlicher und weiblicher Patienten zeigten.

Erst nach 60 Monaten begannen die Kurven der Überlebensraten zu divergieren. Ein durchgeführter Log-Rang Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen dem Verlauf der Überlebensraten männlicher und weiblicher Patienten, ($\chi^2(1) = 4,725$, $p = 0,030$). Demnach sahen wir bei weiblichen PAH Patienten in der betrachteten Patientengruppe eine signifikant bessere Überlebensrate als bei der männlichen Vergleichsgruppe.

Abbildung 14

Die Abbildung zeigt das Überleben der Gesamtkohorte über den Beobachtungszeitraum von 150 Monaten von n=236 betrachteten Patienten.
n=61 (25,8%) verstorben, 175 (74,2%) zensiert.

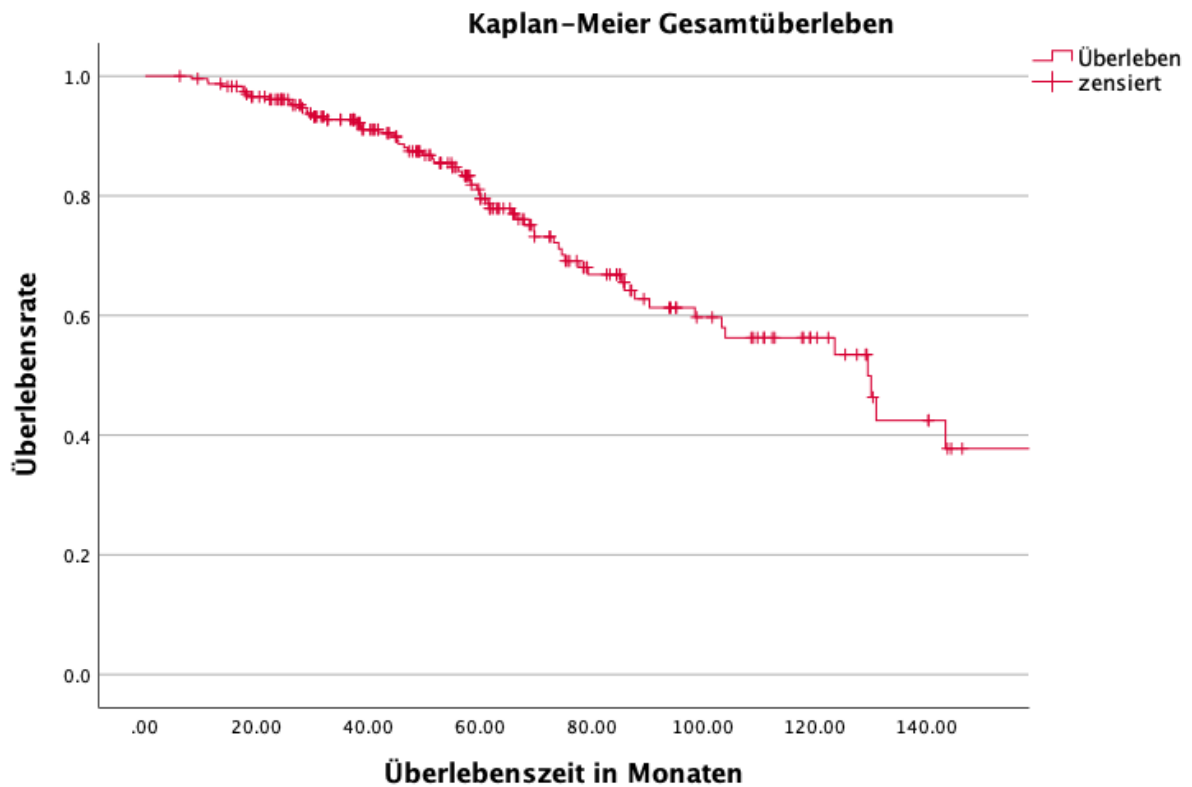


Abbildung 14: Überleben der Gesamtkohorte über 150 Monate

Dargestellt ist das Überleben über 150 Monate x-Achse bei n=236 betrachteten Patienten. Die y-Achse stellt die Überlebensrate dar.

Abbildung 15

Die Abbildung zeigt das Überleben männlicher und weiblicher über den Beobachtungszeitraum von 150 Monaten von $n=236$, davon $n=168$ weiblich (39 verstorben), $n=68$ männlich (22 verstorben), $p=0,030$.

Dabei ist die Gruppe der nicht männlichen Patienten in blau dargestellt, die der weiblichen Patienten in rot.

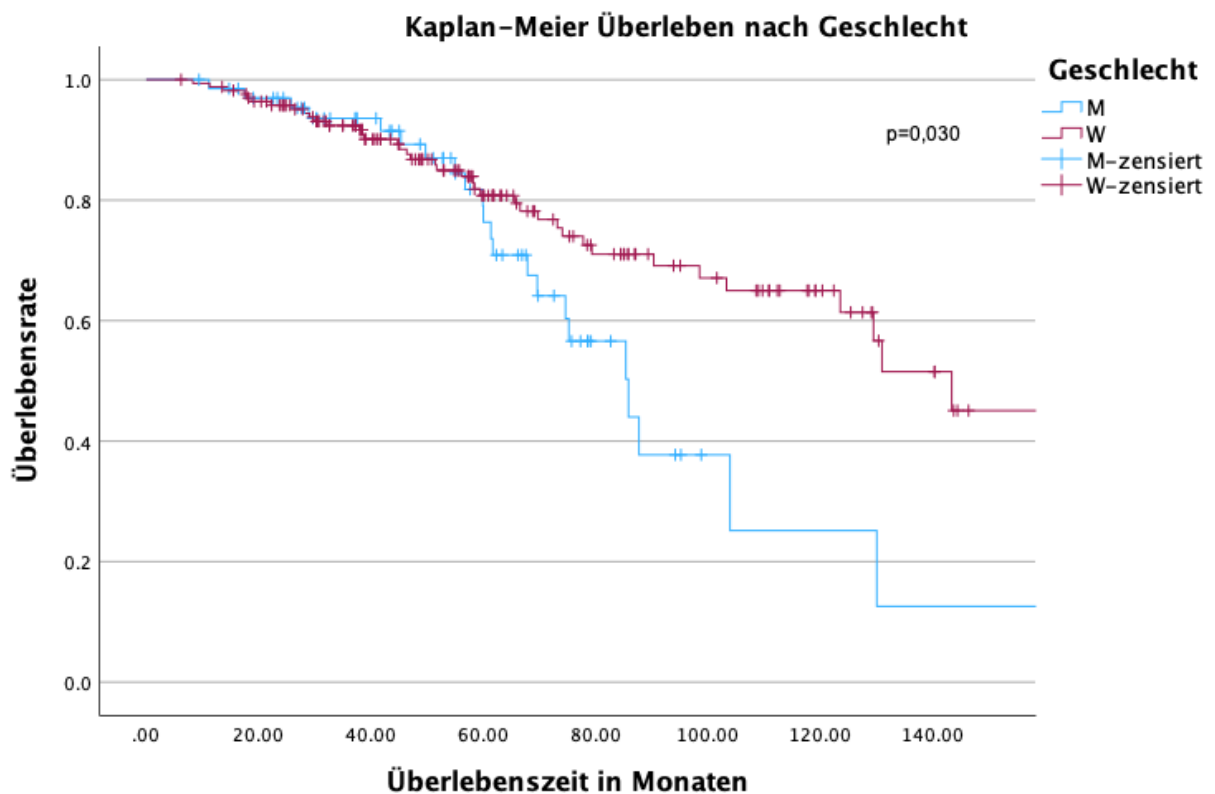


Abbildung 15: Überleben über 150 Monate unterschieden nach Geschlecht

Dargestellt ist das Überleben über 150 Monate x-Achse bei $n=236$ betrachteten Patienten. Die y-Achse stellt die Überlebensrate dar.

Unter den folgenden erfassten Komorbiditäten, wie koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus Typ II (DM-Typ II), Vorhofflimmern (VHF), Lungenfibrose sowie chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), zeigte sich einzig in der an Diabetes Mellitus Typ II erkrankten Patientengruppe ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der ereignisfreien Zeit.

Hier lag das mediane Überleben im Betrachtungszeitraum bei 75 (95%-KI [67; 82]) Monaten bei einem sonstigen medianen Überleben von 131 (95%-KI [111; 151]) Monaten ohne Diabetes Mellitus Typ II Exposition.

Ein durchgeführter Log-Rang Test zeigte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den DM-Typ II erkrankten und nicht erkrankten Patienten, ($\chi^2(1) = 8,140$, $p = 0,004$).

Durch die folgende Abbildung 16 wurde der beschriebene Verlauf visualisiert.

Abbildung 16

Die Abbildung zeigt das Überleben verschiedener Altersgruppen über den Beobachtungszeitraum von 150 Monaten unterschieden nach DM-Typ II Exposition. $n = 236$. $p = 0,004$. Dabei ist die Gruppe der nicht erkrankten Patienten (Gruppe 0) in blau dargestellt, die der Erkrankten in rot (Gruppe 1).

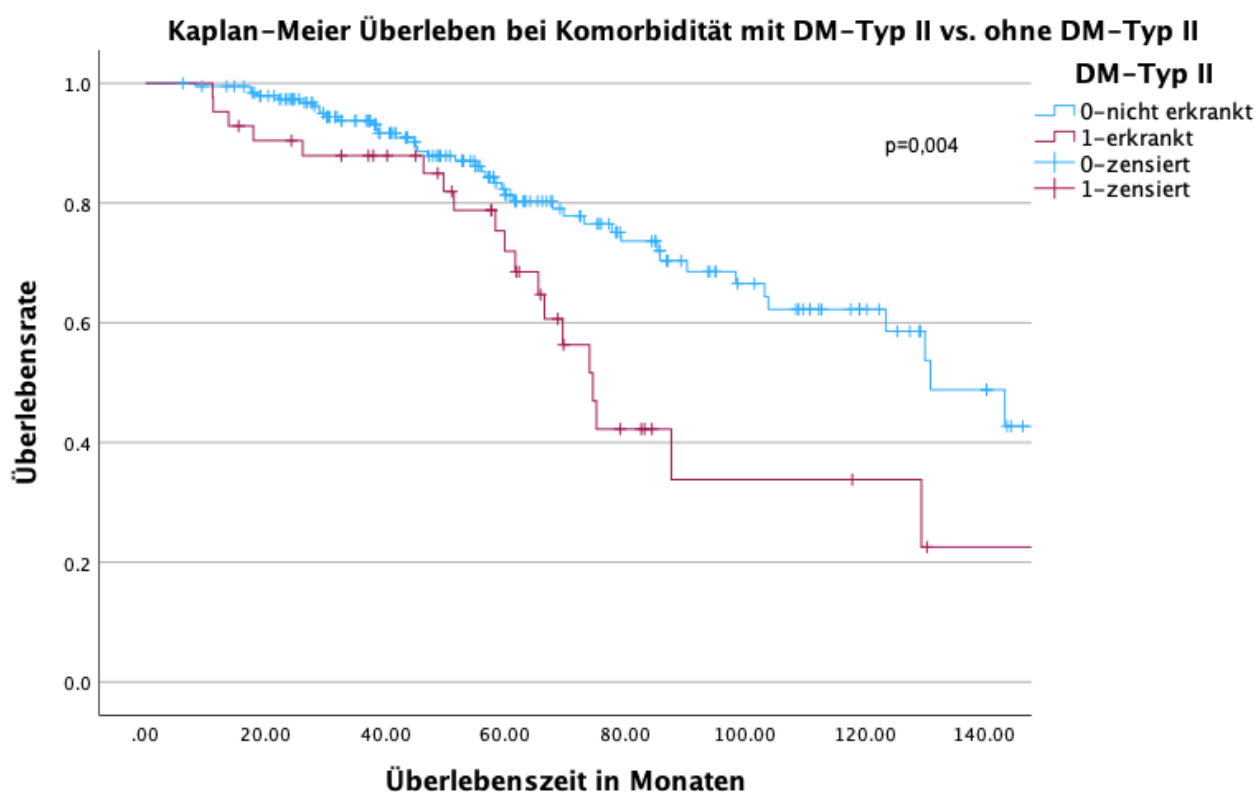


Abbildung 16: Überleben über 150 Monate unterschieden nach DM-Typ II Exposition

Dargestellt ist das Überleben über 150 Monate x-Achse bei $n=236$ betrachteten Patienten. Dabei erfolgt eine Unterscheidung zwischen DM-Typ II erkrankten und nicht erkrankten PAH Patienten. Die y-Achse stellt die Überlebensrate dar.

5. Diskussion

Die Nutzung non-invasiver Messparameter wie der transthorakalen Echokardiographie in der Verlaufskontrolle und prognostischen Beurteilung der pulmonalarteriellen Hypertonie, stellt eine kostengünstige, patientenschonende und ubiquitär verfügbare Methode dar.¹²¹

So konnten Zaky et al. in einer 2021 publizierten Studie am Tiermodell, unter anderem den Nutzen der rechtsventrikulären FAC, zur Verlaufsüberwachung bei an pulmonalarterieller Hypertonie erkrankten Mäusen, zeigen.⁴⁰

In der vorliegenden Arbeit haben wir die Gruppen der überlebenden und versterbenden Patienten verglichen und klinische, laborchemische sowie echokardiographische prognostische Merkmale herausgearbeitet.

5.1. Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen

In Gruppe 1 (versterbende Patienten) sahen wir zur Baselineuntersuchung hochsignifikant ältere Erkrankte mit einer eingeschränkteren Gehstrecke, mehr subjektiver Dyspnoe nach der Borg Dyspnoe Skala sowie einer geringeren glomerulären Filtrationsrate (GFR).

Diese Baselinedaten korrelieren weitestgehend mit der Literatur, so konnten Hendriks et. al. mit einer an zwei PH Zentren in den Niederlanden durchgeführten Studie zeigen, dass ältere PH Patienten über 56 Jahre ein deutlich schlechteres Überleben haben als jüngere Patienten.¹²² Ebenso ist eine renale Dysfunktion bei PH Patienten in der Literatur als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität beschrieben.¹²³ Insbesondere eine Verschlechterung der Nierenfunktion über den Erkrankungsverlauf scheint dabei mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert zu sein.¹²⁴ In dem betrachteten Kollektiv waren mehr als ein Viertel der Patienten männlich. Diese Verteilung ist vereinbar mit zahlreichen vorhergegangenen Untersuchungen, welche ein Verhältnis von 4:1 beschreiben. Es erkranken deutlich mehr Frauen als Männer an der pulmonalarteriellen Hypertonie.^{125,126} Obwohl deutlich mehr weibliche Patienten zu erkranken scheinen, zeigt sich bei den erkrankten männlichen Patienten ein signifikant verkürztes ereignisfreies Überleben als bei weiblichen Erkrankten. Ähnliche Ergebnisse konnten bereits Kozu et al. in einer 2018 publizierten Arbeit bezüglich der Altersverteilung und der unterschiedlichen Überlebenszeiten zeigen.¹²⁷

Mehr als die Hälfte der betrachteten Patienten (56,4%) waren nebenbefundlich an arterieller Hypertonie erkrankt. Jeweils ein Viertel der untersuchten Patienten litten an Vorhofflimmern, an einer koronaren Herzkrankheit, sowie an Diabetes Mellitus Typ II. Von diesen Faktoren zeigte sich lediglich in der Gruppe der Diabetes Mellitus Typ II Patienten ein signifikant relevant verkürztes medianes Überleben. Bereits in vorangegangenen Veröffentlichungen zeigte sich

bei DM-Typ II erkrankten PAH Patienten eine erhöhte Sterblichkeit, welche nicht sicher mit typischen diabetischen Folgekomplikationen in Verbindung zu bringen war.¹²⁸ Die genaue Auswirkung von Diabetes Mellitus auf das Remodeling der Pulmonalgefäße und auf das rechte Herz ist bisher nicht sicher geklärt.¹²⁹

Eine genauere Untergliederung der DM-Typ II Patienten anhand der HbA1c Werte konnte nicht vorgenommen werden.

Somit stellt sich die Frage, ob und inwieweit an DM-Typ II erkrankte PAH Patienten von einem aggressiveren Blutzuckermanagement profitieren könnten.

5.2. Klinische Parameter und Biomarker

Die prognostische Relevanz der 6MWD, der funktionellen Klasse nach WHO/ bzw. NYHA und des NTproBNP als kardialer Dysfunktionsbiomarker,¹³⁰ konnte bereits in zahlreichen Untersuchungen bestätigt werden, sodass diese Marker Teil der Risikostratifizierung der aktuellen ESC/ERS Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie sind,⁷ auch wenn eine, unter anderem 2020 im Respiratory Research Journal veröffentlichte Studie zu Risikostratifizierung und prognostischen Faktoren, den prognostischen Nutzen dieser Parameter nur bei nicht vorerkrankten Patienten sicher bestätigen konnte. Dies stellt eine deutliche Einschränkung in der Interpretierbarkeit der Studie dar, da insbesondere ältere PAH Patienten häufig an weiteren Begleiterkrankungen leiden.¹³¹ In der hier betrachteten Kohorte lag die durchschnittliche NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Baseline bei 2,7 ($\pm 0,5$), somit handelte es sich bereits bei Diagnosestellung zum größten Teil um symptomatische Patienten, welche leicht bis höhergradige Einschränkungen im täglichen Leben zeigten.

Während NYHA-Klasse I und II eingeteilte Patienten nach den aktuellen Leitlinien im multiparametrischen drei Schichten Modell der Ein-Jahres-Sterblichkeit als niedrig Risiko-Gruppe beurteilt werden, fallen die NYHA-Klasse III klassifizierten Patienten, unabhängig von weiteren Risikofaktoren, bereits in die intermediäre Risikogruppe mit einer erwarteten Jahressterblichkeit von 5-20%.⁷ Dementsprechend ist eines der führenden Therapieziele, einen niedrig Risiko-Status zu erreichen bzw. zu erhalten.

Aufgrund der häufig verzögerten Diagnosestellung scheint es schwer, weniger symptomatische Patienten herauszufiltern und effektiv zu behandeln, sodass in zahlreichen bereits durchgeführten auch prospektiven Arbeiten, der Anteil von wenig symptomatischen Patienten der NYHA-Klasse I und II, häufig geringer war als der Anteil höher klassifizierter Patienten.¹³²

Auch in der hier betrachteten Kohorte waren zur Baseline weniger als ein Viertel (22,4%) der betrachteten Patienten einer niedrigen Risikoklasse (NYHA-Klasse I und II) zuzuordnen.

Unterschieden nach den im Betrachtungsverlauf versterbenden und nicht versterbenden Patienten, stellte sich bereits zur Baseline ein nahezu signifikanter Unterschied der NYHA-Klasse zwischen beiden Gruppen dar. Nach einem Jahr konnte dann ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. Auffällig dabei war, dass in Gruppe 0 nach fünf Jahren die NYHA-Klasse stabil im Vergleich zum Ausgangsbefund blieb, im starken Kontrast zur Gruppe 1. Eine Verschlechterung der NYHA-Klasse stellt folglich einen starken Hinweis auf eine schlechte Prognose dar.

So empfehlen Kahalid et. al. in einer 2019 publizierten Studie bei PH Patienten mit einer NYHA-Klasse III oder höher und weiteren Risikofaktoren, aufgrund einer massiv eingeschränkten Lebenserwartung, die frühe Evaluation einer Lungentransplantation.¹³³

Ein ähnlicher Verlauf zeigte sich bei Betrachtung des NTproBNP. Hier sahen wir allerdings erst nach drei Jahren signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen, so dass klinische Parameter in unserer Analyse prognostisch wertvoller waren als dieser Biomarker. Auch hier folgte auf eine initiale signifikante Besserung des NTproBNP nach einem Jahr, die in erster Linie als Therapieansprechen gewertet werden kann, eine progrediente Verschlechterung der Gruppe 1, während sich in der Vergleichsgruppe erst nach fünf Jahren ein leichter Anstieg des kardialen Biomarkers zeigte. So scheint ein stabil niedriger Biomarkerverlauf nach initialem Therapieansprechen, ein Hinweis für eine günstige Prognose zu sein. Insbesondere der Evaluation nach drei Jahren scheint dabei eine besondere Bedeutung zuzukommen, denn hier scheinen die Verläufe der beiden Gruppen, nach anfänglichen Verbesserungstendenzen, erstmals stark zu divergieren.

Durch eine 2022 publizierte systematische Metaanalyse konnten Hendriks et. al. die signifikante Korrelation der NTproBNP Höhe mit einer erhöhten Mortalität zeigen.¹³⁴

Betrachtet man die 6-Minuten Gehstrecke (6MWD), zeigte sich ebenfalls ein später Verschlechterungstrend, allerdings lag hier bereits zur Baselinevisite ein sehr signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor. Unter Therapie konnten wir zunächst eine verbesserte 6MWD beider Gruppen nachweisen, diese zeigte sich bereits nach drei Jahren deutlich rückläufig. Die 6MWD war der einzige, über fünf Jahre untersuchte klinische Messwert in dieser Arbeit, der bereits zur Baseline, also vor Therapiebeginn, einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte. Dieser Unterschied war bei Betrachtung der Gesamtkohorte hochsignifikant und in der Verlaufsanalyse der Subgruppe über fünf Jahre sehr signifikant. Eine bereits zum Therapiestart stark reduzierte 6MWD stellt folglich einen starken Hinweis auf eine schlechte Prognose dar. Einen prognostischen Nutzen der 6MWD zur Baseline konnten bereits Demir et al. in einer 2015 publizierten Metaanalyse zeigen, so hatten

PAH Patienten mit einer Gehstrecke unter 300m bzw. je nach Studie unter 330m ein signifikant verschlechtertes Outcome.⁷²

In der Rechtsherzkatheteruntersuchung stellten sich signifikante Unterschiede nur in der arteriellen Sauerstoffsättigung, der gemischtvenösen Sättigung aus der Pulmonalarterie, sowie beim Herzzeitvolumen dar. Um prognostisch relevante Messwerte, welche auch Einzug in das Risikostratifizierungsmodell der aktuellen Leitlinien zur PAH Therapie erhalten haben, handelt es sich bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung lediglich um den rechtsatrialen Druck (RAP), den Cardiac-Index (CI), die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung SvO₂ sowie den Schlag Volumen Index (SVI). Weitere Messwerte sind bisher auch in der Literatur mit keiner prognostischen Aussagekraft belegt.^{7,135,136}

5.3. Echokardiographische Parameter

Echokardiographisch konnten wir in Betrachtung der Baseline der Gesamtkohorte mit 236 Patienten einen signifikant größeren VCI-Diameter in Gruppe 1 zeigen, weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich hinsichtlich echokardiographischer Messwerte bei Erstvorstellung nicht. Insgesamt scheint die Beantwortung nach besonders sensitiven und prognostisch nützlichen echokardiographischen rechtsventrikulären Funktionsparametern bei PAH Patienten zur Baselineuntersuchung komplex. So empfehlen Farmakis et. al. in ihrem 2021 erschienen Review zwar die Bestimmung der RA-Fläche, der TAPSE und der RV-FAC, betonen aber auch, dass es noch weiterer Untersuchungen bedarf um die wahre prognostische Rolle dieser Parameter, insbesondere zu verschiedenen Zeitpunkten richtig einzuordnen.¹³⁷

Für eigentlich alle Parameter zeigte sich, übereinstimmend mit den klinischen Messwerten und NTproBNP zunächst eine Verbesserung nach einem Jahr. Dieser Effekt ist mit großer Sicherheit auf die spezifische PAH-Therapie zurückzuführen.

Nach einem Jahr konnten wir unter den versterbenden Patienten einen signifikant höheren VCI-Diameter, einen sehr signifikant höheren sPAP, eine hochsignifikant höhere TRV, sowie einen sehr signifikant niedrigeren Quotienten TAPSE/sPAP nachweisen.

Diese Daten legen nahe, dass die durch die spezifische Therapie der PAH bedingte Drucksenkung in Gruppe 1 geringer ausfiel als bei Patienten, die den Auswertzeitraum überlebten. Veränderungen des Drucks erklären auch den Unterschied von TAPSE/sPAP in Abwesenheit eines Unterschieds bei der RV-Funktion (TAPSE, RV-FAC). Der follow-up Zeitpunkt nach einem Jahr könnte in Summe mit den klinischen bzw. laborchemischen Parameter wie insbesondere der NYHA-Klasse von prognostischer Aussagekraft und konsekutiv großer therapeutischer Relevanz sein.

Nach drei Jahren sahen wir in Gruppe 1 hochsignifikant größere Werte des sPAP und der TRV, auch hinsichtlich der RA-Fläche zeigten sich in Gruppe 1 erstmals signifikant größere Werte als in der Vergleichsgruppe.

Hochsignifikant kleinere Werte wies die Gruppe 1 hinsichtlich des kleineren TAPSE/sPAP Quotienten auf, mit signifikant kleineren Werten zeigte sich zu diesem Zeitpunkt erstmals ein RV-Funktionsparameter (RV-FAC) mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Vergleicht man den Verlauf der Messparameter innerhalb der Gruppen, so zeigt sich erstmalig eine deutlich negative Entwicklung.

Dieser Zeitraum zwischen dem ersten und dritten Jahr könnte eine besonders vulnerable Phase darstellen, in der sich das initiale Ansprechen auf die Therapie deutlich zu ändern scheint. Hier sistierte erstmals der Trend der Besserung, die beiden Gruppen unterschieden sich von nun an nach dem Grad der Verschlechterung. Der Trend der Verschlechterung setzte sich zur letzten hier abgebildeten Visite nach fünf Jahren weiter fort.

Zu diesem Zeitpunkt imponierten in allen oben getesteten Parametern mindestens signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen und erreichten den numerisch größten Unterschied. So konnten wir in Gruppe 1 eine weitere Zunahme der RA-Fläche sehen, während in Gruppe 0, eine zur Vorvisite nahezu unveränderte Situation festgestellt werden konnte, der Unterschied zwischen beiden Gruppen wurde erstmalig hochsignifikant.

Einen weiteren erstmals hochsignifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen konnten wir hinsichtlich des cavalen Diameters feststellen, hier sahen wir einen, zur Vorvisite hochsignifikanten Unterschied in Gruppe 1 und sogar eine marginale Verbesserung in Gruppe 0. Auch hinsichtlich der TAPSE sahen wir erstmals einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, die Dynamik zur Vorvisite war allerdings nicht signifikant.

Während sich die Gruppen hinsichtlich aller hier getesteten rechtskardialen Parameter nach fünf Jahren mindestens sehr signifikant unterschieden, war die TAPSE der einzige Parameter, mit einem einfach signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Demgegenüber sahen wir bei der RV-FAC einen hochsignifikanten Unterschied, hier fiel insbesondere die hochsignifikante Verschlechterung in Gruppe 1 zur Vorvisite auf.

Insofern lässt sich schlussfolgern, dass die RV-FAC ein prognostisch wertvollerer RV-Funktionsparameter ist als die TAPSE. Dies ist ein wesentliches Ergebnis mit potenziellem Einfluss auf die tägliche Routine und die standardisierte Rechtsherzevaluation bei PAH Patienten.

Der Quotient TAPSE/sPAP blieb in Gruppe 0 nahezu unverändert, während sich in Gruppe 1 eine kontinuierliche Verschlechterung zeigte. Auch hier blieb der Unterschied zwischen den Gruppen hochsignifikant.

Angesichts der bereits signifikanten Veränderungen der RV-Funktion und des sPAP bietet dieser Befund allerdings wenig Zusatzinformation.

In gemeinsamer Betrachtung der klinischen und laborchemischen Parameter sahen wir somit insbesondere hinsichtlich des sPAP, des Quotienten TAPSE/sPAP und der trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit TRV bereits früh wichtige prognostische Hinweise auf die Mortalität. Diese non-invasiven Messwerte könnten in der frühen Unterscheidung schwerwiegender und komplikativer Verläufe hilfreich sein und eine optimierte Einordnung der Therapieantwort ermöglichen. Die rechtsventrikuläre FAC, die rechtsatriale Fläche und die TAPSE scheinen erst verzögert nach drei bzw. fünf Jahren eine prognostisch relevante Unterscheidung des Erkrankungsverlaufs zu ermöglichen.

In einer 2018 veröffentlichten prospektiven Single-Center-Studie, untersuchten Stepnowska et al. Prädiktoren für einen schlechten Verlauf von PAH Patienten. Dabei wurden insgesamt 47 Patienten über fünf Jahre betrachtet. Hierbei wurden ähnlich zu der hiesigen Arbeit auch echokardiographische Messwerte erhoben und auf der Suche nach prognostischem Nutzen erfolgte ein Vergleich zwischen den versterbenden und nicht versterbenden Patienten, allerdings mit nur 8 versterbenden Patienten. Dennoch zeigte sich hier bereits ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der rechtskardialen Dimensionen und der RV-Funktion, welche unter anderem durch die TAPSE und RV-FAC abgebildet wurde, eine Messgröße für die ventrikuloarterielle Kopplung fand sich nicht.¹³⁸

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestärken die Aussage hinsichtlich der rechtsatrialen Fläche, der TAPSE sowie der RV-FAC von Stepnowska et al., obwohl diese mit einer deutlich geringeren Patientenzahl erhoben wurden, allerdings konnten wir den prognostischen Nutzen dieser Parameter in der hiesigen Arbeit erst verzögert nachweisen. Eine mögliche Erklärung für diese Verzögerung könnte an dem Einschluss von schwerwiegender erkrankten Patienten liegen, so wurden durch Stepnowska et. al. mindestens mit NYHA Klasse III bewertete Patienten einbezogen, eine weitere Erklärung könnte ein unterschiedliches Therapieregime sein.

Shelburne et al. untersuchten in einer weiteren retrospektiven Single-Center-Studie 48 schwer erkrankte PAH Patienten vor und nach Einleitung einer medikamentösen Therapie.

Die Untersuchungen wurden in einem Abstand von 6 bis 12 Monaten durchgeführt.

Neben einer transthorakalen Echokardiographie erfolgte die Erfassung der 6MWD.

Es erfolgten keine standardisierten Folgevisiten, allerdings wurde die 3-Jahresmortalität erfasst. Durch diese Studie konnte sowohl die prognostische Bedeutung der TAPSE hinsichtlich der Erkrankungsschwere als auch hinsichtlich des Therapieansprechverhaltens gezeigt werden. Darüber hinaus bestätigten Shelburne et al. die Relevanz des systolischen pulmonalarteriellen Drucks und der Gehstrecke als Messparameter für Prognose und Therapieansprechen.¹³⁹

Die Relevanz der Echokardiographie bei PAH Patienten wird hier auch für das Monitoring des Therapieansprechens unterstrichen.

Auch in dieser vorliegenden Arbeit zeigte sich wie zuvor im Detail ausgeführt nach einem Jahr unter Therapie insbesondere in Gruppe 0 eine hochsignifikante Verbesserung der TAPSE und des sPAP, allerdings wurde der Unterschied zwischen den Gruppen insbesondere hinsichtlich der TAPSE nur verzögert signifikant.

Zur Optimierung bisheriger diagnostischer Tools für eine möglichst frühe prognostische Beurteilung von PAH Patienten mittels weiterer, non-invasiver Parameter, wurden in China 580 im Zeitraum von 2009 bis 2019 diagnostizierte PAH Patienten hinsichtlich aussagekräftiger prognostischer Marker untersucht. Es erfolgte nach der Baselinevisite eine follow-up Untersuchung in einem Abstand von im Median vier Monaten.

Die Überlebensanalyse erfolgte im Median 47 Monate. Neben den bekannten, etablierten klinischen bzw. laborchemischen Markern wie dem NTproBNP, der NYHA-Klasse und der 6MWD, zeigten sich unter anderem die TAPSE, der sPAP und der Quotient TAPSE/sPAP als hochsignifikante prognostische Prädiktoren für das Überleben.

Eine TAPSE größer gleich 17mm und ein Quotient größer gleich 0,17mm/mmHg könnten gemeinsam mit weiteren Parametern als niedrig Risikokriterien betrachtet werden.¹⁴⁰

Insbesondere dem Quotienten TAPSE/sPAP scheint eine zunehmend größere prognostische Bedeutung zuzukommen, auch wenn die Cut-off-Werte stark zu variieren scheinen.

Das Problem der rechts ventrikulo-arteriellen Entkopplung zeigt sich auch progredient im Verlauf der pulmonalarteriellen Hypertonie und scheint mit einer erhöhten Anzahl an schwerwiegenden Ereignissen im Krankheitsverlauf vergesellschaftet zu sein.¹⁴¹

Die zusätzliche Betrachtung der ventrikulo-arteriellen Kopplung könnte eine noch realistischere prognostische Aussage ermöglichen, besonders in den bisher nicht als Hochrisikogruppe geltenden Gruppen.

Vicenzi et al. konnten in einer 2022 publizierten retrospektiven Single-Center-Studie mit 102 betrachteten Patienten die prognostische Bedeutung von dem Quotienten TAPSE/sPAP bzw. TAPSE/TRV (tricuspid regurgitation velocity), insbesondere in der intermediären

Risikogruppe, zeigen. Diese Parameter wurden als non-invasive Surrogat-Parameter für die ventrikulo-arterielle Kopplung betrachtet.¹⁴² Tello et al. konnten in einer 2019 veröffentlichten Studie eine signifikant schlechtere Prognose bei einem Quotienten unter 0,31mm/mmHg zeigen^{52 143} auch in der aktuellen Leitlinie der ESC/ERS gilt ein Quotient >0,32mm/mmHg als prognostisch günstig und Prädiktor für eine niedrige erwartete 1-Jahres-Mortalität.²⁸

So konnten wir in der hiesigen Arbeit bereits nach einem Jahr sehr signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Quotienten TAPSE/sPAP nachweisen, somit scheint es sich dabei um einen der frühesten prognostisch relevanten echokardiographischen Messwerte zu handeln.

Allerdings sahen wir in unserer Arbeit nach einem Jahr deutlich höhere durchschnittliche Quotienten in Gruppe 0 als bisher in der Literatur bei einer günstigen Prognose vorbeschrieben.

Bezüglich der prognostischen Relevanz bestimmter Werte divergieren die Angaben in der Literatur.¹⁴⁴ Besonders in Kombination mit zusätzlicher Betrachtung etablierter klinischer Messparameter wie des NTproBNP, könnte eine besondere prädiktive Relevanz erreicht werden.^{54,145} Eine weitere retrospektive Studie aus Hamburg konnte an 254 PAH Patienten ebenfalls die prognostische Aussagekraft der TAPSE und RV-FAC zeigen und den Stellenwert der transthorakalen Echokardiographie insbesondere der rechtskardialen Funktionsparameter in Risikoevaluationen darstellen.¹⁴⁶

Ein Teil der hoch publizierten Studien konnte dabei einen großen prognostischen Nutzen einiger, in dieser Arbeit getesteter Parameter (TAPSE, FAC, sPAP, TAPSE/sPAP, RA-Fläche, TRV) zeigen, allerdings ist die zeitliche Einordnung zu welchem Zeitpunkt im Follow up welche prognostische Aussagekraft besteht nicht klar aus der Literatur abzuleiten. Diese Aussage kann durch diese vorliegende Arbeit bekräftigt werden. Die hier getesteten echokardiographischen Parameter haben bei PAH Patienten einen prognostischen Nutzen und sollten sowohl in der initialen Risikobewertung zur Baseline, als auch insbesondere in die kontinuierlichen Folgebewertungen mit einfließen.

Die aktuelle Leitlinie geht dabei einen zielführenden Schritt und berücksichtigt die rechtsatriale Fläche und den Quotienten aus TAPSE/sPAP mit Cut-off-Werten, welche in zahlreichen Risikostratifizierungen bisher keine Berücksichtigung fanden.²⁸

Zur Suche nach weiteren non-invasiven und aussagekräftigen prognostischen Parametern wurden bereits zahlreiche Studien durchgeführt, dennoch werden die bisher etablierten klinischen, recht kostengünstigen Messwerte wie die 6MWD, die NYHA-Klasse und das NTproBNP flächendeckend eingesetzt und sind weiterhin in den aktuellen Leitlinien zur Risikostratifizierung empfohlen.¹⁴⁷

5.4. Limitationen

Die vorliegende Arbeit ist methodisch bedingt durch das retrospektive Design limitiert. Sicherlich ist die Aussagekraft eines längeren Beobachtungszeitraums, multizentrischer Datenerhebung sowie damit verbunden auch einer größeren Patientengruppe höher. Weitere Limitationen sind im Folgenden aufgeführt: Bei der Betrachtung und Auswertung erfolgte keine weitergehende Unterscheidung nach dem Subtyp der pulmonalarteriellen Hypertonie, so

konnten mögliche Verlaufsunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nicht tiefergehend analysiert werden.

Probleme bei der effektiven retrospektiven Langzeitauswertung bzw. Nachverfolgung der Patienten verursachten unter anderem Umzüge außerhalb des Einzugsgebiets, fehlende Therapieadhärenz, auswärtige Untersuchungen mit fehlender oder nicht ausreichender Dokumentation bzw. fehlende Erhebung relevanter Messwerte.

Auch sehr alte Erstuntersuchungen, welche nicht digitalisiert sind und teilweise unvollständig in Papierform vorliegen, verkomplizieren den Prozess der unterbrechungsfreien Datenakquise.

Eine Bias könnte bei der Erhebung der echokardiographischen Daten durch wechselnde Untersucher entstanden sein. Allerdings sind nahezu alle hier ausgewerteten Untersuchungen am Herzzentrum der Uniklinik Köln, im abteilungseigenen Echolabor erfolgt, sodass die Untersucher grundsätzlich eine standardisierte Vorgehensweise, sowie eine vergleichbare Ausbildung haben.

Wegen der variablen Zeitfenster der Durchführung der Rechtsherzkatheter war hier leider keine Verlaufsanalyse mit kurzen Abständen, wie beispielsweise der Echoparameter möglich.

5.5. Schlussfolgerung

Mithilfe dieser Arbeit konnten wir bei 236 Patienten zeigen, dass bereits bei Diagnosestellung ein höheres Alter, eine reduzierte Gehstrecke mit intensiver empfundener subjektiver Dyspnoe sowie eine reduzierte GFR, trotz irrelevant veränderter Kreatinin Konzentration im Blut mit einer signifikant erhöhten Mortalität einhergehen.

Wir sahen, dass die 6MWD in Gruppe 1 bereits vor Therapiebeginn sehr signifikant geringer war als in der Vergleichsgruppe. Somit war die 6MWD der einzige Parameter in der Verlaufsanalyse, der sich zur Baseline signifikant unterschied und stellt einen besonders gut geeigneten klinischen Parameter für die Baselineevaluation dar.

Wir konnten herausarbeiten, dass trotz anfänglich marginaler und weitestgehend fehlender signifikanter Unterschiede zwischen beiden Gruppen, nach einem Jahr ein messbares Therapieansprechen im Sinne einer Verbesserung nahezu aller Parameter in beiden Gruppen festgestellt werden konnte. Nach einem Jahr scheinen sich klinisch die NYHA-Klasse sowie echokardiographisch der VCI-Diameter, der sPAP sowie der Quotient TAPSE/sPAP und insbesondere die TRV für eine adäquate prognostische Einschätzung zu eignen. Als geeignete prognostische Parameter nach drei Jahren können zusätzlich der Biomarker NTproBNP und echokardiographisch die RA-Fläche und die RV-FAC betrachtet werden. Der VCI-Diameter verliert demgegenüber seine Relevanz, was auch klinisch plausibel ist. Nach fünf Jahren sind alle hier getesteten echokardiographischen Messwerte außerhalb der LV-EF als geeignete

Parameter zur Identifikation eines Risikopatienten zu bewerten. Auch die NYHA-Klasse und der Biomarker NTproBNP sind weiterhin prognostisch relevant.

Mithilfe des Kaplan-Meier Verfahrens konnten wir das männliche Geschlecht, sowie den Diabetes Mellitus Typ II (DM-Typ II) als prognostisch relevante Mortalitätsfaktoren identifizieren.

Zusammenfassend kann extrahiert werden, dass während überlebende Patienten meist eine stark positive Therapieantwort im Sinne einer Verbesserung oder verlangsamten, weniger dynamischen Verschlechterung über einen Großteil der gemessenen Messparameter zeigten, dieses Ansprechverhalten in der Gruppe 1 häufig geringer ausgeprägt war.

Die prognostische Bedeutung der Messwerte zeigte sich mit fortschreitender Zeit zunehmend und ließ sich anhand des Unterschieds zwischen den Gruppen quantifizieren.

Die gewonnenen Erkenntnisse aus diesen vorliegenden Daten könnten einen Beitrag zur frühen Identifikation von Risikopatienten leisten, welche dann von einer intensivierten Therapie profitieren könnten. Durch eine frühe Diagnose, eine genaue Risikostratifizierung, Therapieinitiation, sofern notwendig rechtzeitige Therapieeskalation und weitere Standardisierung der Verlaufsuntersuchungen mithilfe von prognostisch relevanten, kostengünstigen, non-invasiven Untersuchungsmethoden und Messwerten in PH Zentren, könnten PAH Patienten eine optimierte Überlebenszeit und Lebensqualität erreichen.

6. Literaturverzeichnis

1. Poch D, Mandel J. Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med* 2021; **174**(4): Itc49-itc64.
2. Park JH, Na JO, Lee JS, et al. 2020 KSC/KATRD Guideline for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Executive Summary. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2022; **85**(1): 1-10.
3. Oldroyd SH, Manek G, Sankari A, Bhardwaj A. Pulmonary Hypertension. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
4. Maron BA, Kovacs G, Vaidya A, et al. Cardiopulmonary Hemodynamics in Pulmonary Hypertension and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020; **76**(22): 2671-81.
5. Newman JH. Pulmonary Hypertension by the Method of Paul Wood. *Chest* 2020; **158**(3): 1164-71.
6. Larsen R. [Not Available]. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege* 2016: 646-63.
7. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; **61**(1).
8. Lapp H. Pulmonalarterielle Hypertonie. In: Lapp H, ed. *Das Herzkatheterbuch*. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
9. Rosenkranz S. [2022 ESC/ERS guidelines on the diagnostics and treatment of pulmonary hypertension : A focussed review]. *Herz* 2023; **48**(1): 23-30.
10. Opitz C, Rosenkranz S, Ghofrani HA, et al. [ESC guidelines 2015 pulmonary hypertension: diagnosis and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; **141**(24): 1764-9.
11. Barnett CF, De Marco T, Galie N. Where we came from and where we are going: a perspective on the practice changing recommendations from the 2022 ESC/ERS pulmonary hypertension guidelines. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2023; **12**(1): 58-61.
12. Sun Y, Li Y, Meng X, et al. Acute vasoreactivity testing predicts outcome of idiopathic pulmonary arterial hypertension patients with a negative acute response. *Ann Transl Med* 2020; **8**(24): 1650.
13. Szturmowicz M, Kacprzak A, Szołkowska M, Burakowska B, Szczepulska E, Kuś J. Pulmonary veno-occlusive disease: pathogenesis, risk factors, clinical features and diagnostic algorithm - state of the art. *Adv Respir Med* 2018; **86**(3).
14. Siddiqui NA, Charoenpong P. Pulmonary Venous Occlusive Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
15. Memon HA, Lin CH, Guha A. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pearls and Pitfalls of Diagnosis. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2016; **12**(4): 199-204.
16. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; **37**(1): 67-119.
17. Corrigendum to: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J* 2023.
18. Kopeć G, Kurzyna M, Mroczek E, et al. Characterization of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL). *J Clin Med* 2020; **9**(1).
19. Levine DJ. Pulmonary arterial hypertension: updates in epidemiology and evaluation of patients. *Am J Manag Care* 2021; **27**(3 Suppl): S35-s41.

20. Cheron C, McBride SA, Antigny F, et al. Sex and gender in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2021; **30**(162).
21. Zhang ZQ, Zhu SK, Wang M, et al. New progress in diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Cardiothorac Surg* 2022; **17**(1): 216.
22. Wang RR, Yuan TY, Wang JM, et al. Immunity and inflammation in pulmonary arterial hypertension: From pathophysiology mechanisms to treatment perspective. *Pharmacol Res* 2022; **180**: 106238.
23. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *Bmj* 2018; **360**: j5492.
24. Kwapiszewska G, Hoffmann J, Kovacs G, Stacher E, Olschewski A, Olschewski H. Pulmonal (arterielle) Hypertonie. *pneumo* 2016; **70**(10): 630-7.
25. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2021; **385**(25): 2361-76.
26. diagnosis SECG, treatment of pulmonary h, Committe SECG. Comments on the 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2022.
27. Alfraidi H, Qanash S, Bshouty Z. Pulmonary Arterial Hypertension Specific Therapy in Patients with Combined Post- and Precapillary Pulmonary Hypertension. *Pulm Med* 2018; **2018**: 7056360.
28. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; **43**(38): 3618-731.
29. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; **53**(1).
30. Sahay S. Evaluation and classification of pulmonary arterial hypertension. *Journal of Thoracic Disease* 2019: S1789-S99.
31. Sarah B, Ashrith G, Sandeep S. Evaluation, Diagnosis, and Classification of Pulmonary Hypertension. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2021; **17**(2): 86-91.
32. Panagiotidou E, Boutou A, Kalamara E, et al. Diagnosis and management of combined post- and precapillary pulmonary hypertension in a patient with multiple comorbidities. *Adv Respir Med* 2021; **89**(4): 444-7.
33. Ghio S, Fortuni F, Capettini AC, et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: prevalence and potential usefulness of oral supplementation. *Acta Cardiol* 2021; **76**(2): 162-7.
34. Kramer T, Wissmüller M, Natsina K, et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021; **12**(6): 1501-12.
35. Marra AM, Bossone E, Salzano A, et al. Biomarkers in Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin* 2018; **14**(3): 393-402.
36. Pascall E, Tulloh RM. Pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Future Cardiol* 2018; **14**(4): 343-53.
37. Reddy SA, Nethercott SL, Teh W, et al. Prevalence and clinical significance of conduction disease in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022; **41**(7): 861-5.
38. Xiong J, Li J, Huang Y, Yang F, Wu R. The Role of Pulmonary Function Test for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Connective Tissue Disease. *Dis Markers* 2022; **2022**: 6066291.
39. Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, et al. Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2020; **318**: 131-7.
40. Zaky A, Zafar I, Masjoan-Juncos JX, et al. Echocardiographic, Biochemical, and Electrocardiographic Correlates Associated With Progressive Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2021; **8**: 705666.
41. Walter K. Pulmonary Hypertension. *Jama* 2021; **326**(11): 1116.
42. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; **18**(12): 1301-10.

43. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, Parambil J. Echocardiography, 6-minute walk distance, and distance-saturation product as predictors of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2010; **55**(5): 584-8.
44. Zaidi A, Knight DS, Augustine DX, et al. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract* 2020; **7**(1): G19-g41.
45. Zhao H, Kang Y, Pickle J, Wang J, Han Y. Tricuspid annular plane systolic excursion is dependent on right ventricular volume in addition to function. *Echocardiography* 2019; **36**(8): 1459-66.
46. Schmeißer A, Rauwolf T, Groscheck T, et al. Predictors and prognosis of right ventricular function in pulmonary hypertension due to heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021; **8**(4): 2968-81.
47. Aloia E, Cameli M, D'Ascenzi F, Sciacaluga C, Mondillo S. TAPSE: An old but useful tool in different diseases. *Int J Cardiol* 2016; **225**: 177-83.
48. Lee JH, Park JH. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging* 2018; **26**(3): 111-24.
49. Agasthi P, Chao CJ, Siegel RJ, et al. Comparison of echocardiographic parameters with cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular function. *Echocardiography* 2020; **37**(11): 1792-802.
50. Koestenberger M, Avian A, Cantinotti M, Hansmann G. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in pediatric pulmonary hypertension: Integrating right ventricular ejection efficiency (RVEe) into advanced multi-parametric imaging. *Int J Cardiol* 2019; **274**: 296-8.
51. Srinivasan A, Kim J, Khalique O, et al. Echocardiographic linear fractional shortening for quantification of right ventricular systolic function-A cardiac magnetic resonance validation study. *Echocardiography* 2017; **34**(3): 348-58.
52. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; **12**(9): e009047.
53. Sathananthan G, Grewal J. The Complex Relationship That Is RV-PA Coupling and Its Relevance to Managing Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol* 2019; **35**(7): 816-8.
54. Grimaldi MC, Rosato E, D'Angelo A, et al. The prognostic role of the echocardiographic tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary arterial pressure (TAPSE/sPAP) ratio and its relationship with NT-proANP plasma level in systemic sclerosis. *Front Cardiovasc Med* 2022; **9**: 1021048.
55. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2017; **12**(2): 61-73.
56. Miniati M, Monti S, Airò E, et al. Accuracy of chest radiography in predicting pulmonary hypertension: a case-control study. *Thromb Res* 2014; **133**(3): 345-51.
57. Ley S. Pulmonale Hypertonie – radiologische Diagnostik im klinischen Kontext. *rad-u2d* 2012; **12**(02): 143-59.
58. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)* 2019; **54**(3): 1901647.
59. Stumpf MJ, Pizarro C, Kütting D, et al. [Not Available]. *Pneumo News* 2021; **13**(2): 33-40.
60. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2020; **30**(9): 4918-29.
61. Foley RW, Kaneria N, Ross RVM, et al. Computed tomography appearances of the lung parenchyma in pulmonary hypertension. *Br J Radiol* 2021; **94**(1117): 20200830.
62. Shahin Y, Alabed S, Alkhanfar D, et al. Quantitative CT Evaluation of Small Pulmonary Vessels Has Functional and Prognostic Value in Pulmonary Hypertension. *Radiology* 2022; **305**(2): 431-40.

63. Rahaghi FN, Nardelli P, Harder E, et al. Quantification of Arterial and Venous Morphologic Markers in Pulmonary Arterial Hypertension Using CT Imaging. *Chest* 2021; **160**(6): 2220-31.
64. Broncano J, Bhalla S, Gutierrez FR, et al. Cardiac MRI in Pulmonary Hypertension: From Magnet to Bedside. *Radiographics* 2020; **40**(4): 982-1002.
65. Johns CS, Kiely DG, Rajaram S, et al. Diagnosis of Pulmonary Hypertension with Cardiac MRI: Derivation and Validation of Regression Models. *Radiology* 2019; **290**(1): 61-8.
66. Weatherald J, Farina S, Bruno N, Laveneziana P. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2017; **14**(Supplement_1): S84-s92.
67. Farina S, Correale M, Bruno N, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review* 2018; **27**(148): 170134.
68. Murthy S, Benza R. The Evolution of Risk Assessment in Pulmonary Arterial Hypertension. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2021; **17**(2): 134-44.
69. Halliday SJ, Wang L, Yu C, et al. Six-minute walk distance in healthy young adults. *Respir Med* 2020; **165**: 105933.
70. Huang J, Mehta S, Mura M. Early decline in six-minute walk distance from the time of diagnosis predicts clinical worsening in pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2015; **89**(5): 365-73.
71. Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013; **22**(130): 487-94.
72. Demir R, Küçükoğlu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol* 2015; **15**(3): 249-54.
73. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transplant* 2015; **34**(3): 362-8.
74. Heresi GA, Rao Y. Follow-Up Functional Class and 6-Minute Walk Distance Identify Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung* 2020; **198**(6): 933-8.
75. Kendrick KR, Baxi SC, Smith RM. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *J Emerg Nurs* 2000; **26**(3): 216-22.
76. Banerjee D, Kamuren J, Baird GL, et al. The Modified Borg Dyspnea Scale does not predict hospitalization in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2017; **7**(2): 384-90.
77. Sharma D, Shah RJ, Sreenivasan J, et al. The role of serial right heart catheterization in risk stratification and management of pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2022; **20**(7): 543-7.
78. Lange TJ, Leuchte H, Held M. Der Rechtsherzkatheter - Schritt für Schritt. *kardio-u2d* 2022; **18**(03): 225-32.
79. Chandrasekara S, Lau EM, Anderson J, et al. Acute Vasoreactivity Testing and Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension: A Call for Increased Testing. *Heart Lung Circ* 2023; **32**(2): 156-65.
80. Sharma A, Obiagwu C, Mezue K, et al. Role of Vasodilator Testing in Pulmonary Hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; **58**(4): 425-33.
81. Tea I, Hussain I. Under Pressure: Right Heart Catheterization and Provocative Testing for Diagnosing Pulmonary Hypertension. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2021; **17**(2): 92-100.
82. Vranka A, Yerly P, Aubert JD. Comparison of Risk Stratification Scores in Pulmonary Arterial Hypertension: A Monocentric Retrospective Study at Lausanne University Hospital. *Respiration* 2022; **101**(6): 565-76.
83. Wilson M, Keeley J, Kingman M, et al. Clinical application of risk assessment in PAH: Expert center APRN recommendations. *Pulm Circ* 2022; **12**(3): e12106.
84. Zolty R. Pulmonary arterial hypertension specific therapy: The old and the new. *Pharmacol Ther* 2020; **214**: 107576.
85. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021; **42**(23): 2284-95.

86. Vallerand JR, Weatherald J, Laveneziana P. Pulmonary Hypertension and Exercise. *Clin Chest Med* 2019; **40**(2): 459-69.
87. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, et al. Is Anticoagulation Beneficial in Pulmonary Arterial Hypertension? *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2018; **11**(9): e004757.
88. Hansen L, Burks M, Kingman M, Stewart T. Volume Management in Pulmonary Arterial Hypertension Patients: An Expert Pulmonary Hypertension Clinician Perspective. *Pulm Ther* 2018; **4**(1): 13-27.
89. Quatremeriens M, Mendes-Ferreira P, Santos-Ribeiro D, et al. Iron Deficiency in Pulmonary Arterial Hypertension: A Deep Dive into the Mechanisms. *Cells* 2021; **10**(2).
90. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2019; **155**(3): 565-86.
91. Vonk MC, Vandecasteele E, van Dijk AP. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases, new evidence and challenges. *Eur J Clin Invest* 2021; **51**(4): e13453.
92. Vazquez ZGS, Klinger JR. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung* 2020; **198**(4): 581-96.
93. Tonelli AR, Alnuaimat H, Mubarak K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010; **104**(4): 481-96.
94. Sahni S, Ojrzanowski M, Majewski S, Talwar A. Pulmonary arterial hypertension: a current review of pharmacological management. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; **84**(1): 47-61.
95. Mutlu B, Hünük B, Kivrak T. [Pulmonary vasoreactivity testing in diagnosis and prognosis of pulmonary hypertension]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; **10 Suppl 1**: 43-9.
96. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Hoeper MM. Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie. *Kliniker* 2017; **46**(08): 374-81.
97. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. *Jama* 2022; **327**(14): 1379-91.
98. Levy PT, Dioneda B, Holland MR, et al. Right ventricular function in preterm and term neonates: reference values for right ventricle areas and fractional area of change. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; **28**(5): 559-69.
99. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017; **69**(11): 1451-64.
100. Jering KS, Claggett BL, Pfeffer MA, et al. Prognostic Importance of NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) Following High-Risk Myocardial Infarction in the PARADISE-MI Trial. *Circ Heart Fail* 2023; **16**(5): e010259.
101. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; **150**(9): 604-12.
102. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; **8**(4): 2368-79.
103. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, et al. Body plethysmography--its principles and clinical use. *Respir Med* 2011; **105**(7): 959-71.
104. Lamb K, Theodore D, Bhutta BS. Spirometry. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
105. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; **24**(138): 642-52.
106. Bashore TM, Balter S, Barac A, et al. 2012 American College of Cardiology Foundation/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Expert Consensus Document on Cardiac Catheterization Laboratory Standards Update: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; **59**(24): 2221-305.
107. Chokkalingam Mani B, Chaudhari SS. Right Heart Cardiac Catheterization. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
108. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013; **41**(1): 217-23.

109. Handoko ML, De Man FS, Oosterveer FP, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N. A critical appraisal of transpulmonary and diastolic pressure gradients. *Physiol Rep* 2016; **4**(17).
110. Rogers T, Ratnayaka K, Khan JM, et al. CMR fluoroscopy right heart catheterization for cardiac output and pulmonary vascular resistance: results in 102 patients. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; **19**(1): 54.
111. Homan TD, Bordes SJ, Cichowski E. Physiology, Pulse Pressure. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
112. Hagendorff A, Helfen A, Flachskampf FA, et al. [Manual on indications and performance of specific echocardiographic applications]. *Kardiologe* 2021; **15**(6): 595-641.
113. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; **29**(4): 277-314.
114. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C, et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Curr Top Med Chem* 2013; **13**(2): 82-94.
115. Wronski SL, Mordin M, Kelley K, et al. The Role of Noninvasive Endpoints in Predicting Long-Term Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung* 2020; **198**(1): 65-86.
116. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
117. Liu K, Zhang C, Chen B, Li M, Zhang P. Association between right atrial area measured by echocardiography and prognosis among pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020; **10**(9): e031316.
118. Modin D, Møgelvang R, Andersen DM, Biering-Sørensen T. Right Ventricular Function Evaluated by Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Predicts Cardiovascular Death in the General Population. *J Am Heart Assoc* 2019; **8**(10): e012197.
119. Schneider M, Aschauer S, Mascherbauer J, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular function: current clinical practice. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019; **35**(1): 49-56.
120. Ishii S, Minatsuki S, Hatano M, et al. The ratio of TAPSE to PASP predicts prognosis in lung transplant candidates with pulmonary arterial hypertension. *Sci Rep* 2023; **13**(1): 3758.
121. Longobardo L, Suma V, Jain R, et al. Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Strain in the Assessment of Right Ventricular Systolic Function and Comparison with Conventional Parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; **30**(10): 937-46.e6.
122. Hendriks PM, Staal DP, van de Groep LD, et al. The evolution of survival of pulmonary arterial hypertension over 15 years. *Pulm Circ* 2022; **12**(4): e12137.
123. Nickel NP, O'Leary JM, Brittain EL, et al. Kidney dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2017; **7**(1): 38-54.
124. Mielniczuk LM, Chandy G, Stewart D, et al. Worsening renal function and prognosis in pulmonary hypertension patients hospitalized for right heart failure. *Congest Heart Fail* 2012; **18**(3): 151-7.
125. Morris H, Denver N, Gaw R, Labazi H, Mair K, MacLean MR. Sex Differences in Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med* 2021; **42**(1): 217-28.
126. Rodriguez-Arias JJ, García-Álvarez A. Sex Differences in Pulmonary Hypertension. *Front Aging* 2021; **2**: 727558.
127. Kozu K, Sugimura K, Aoki T, et al. Sex differences in hemodynamic responses and long-term survival to optimal medical therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels* 2018; **33**(8): 939-47.
128. Abernethy AD, Stackhouse K, Hart S, et al. Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2015; **5**(1): 117-23.
129. Whitaker ME, Nair V, Sinari S, et al. Diabetes Mellitus Associates with Increased Right Ventricular Afterload and Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Med* 2018; **131**(6): 702.e7-.e13.
130. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci* 2019; **20**(8).

131. Xanthouli P, Koegler M, Marra AM, et al. Risk stratification and prognostic factors in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities a cross-sectional cohort study with survival follow-up. *Respir Res* 2020; **21**(1): 127.
132. Hung CC, Cheng CC, Huang WC, et al. Management of Pulmonary Arterial Hypertension Patients with World Health Organization Functional Class II. *Acta Cardiol Sin* 2020; **36**(6): 583-7.
133. Khalid M, Weheba I, Hassan S, Abdelsayed A, Eldali A, Mutairy EA. Clinical outcome and survival in 30 pulmonary hypertension patients with high severity indices and advanced functional class. *Ann Saudi Med* 2019; **39**(6): 426-32.
134. Hendriks PM, van de Groep LD, Veen KM, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptides in patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2022; **250**: 34-44.
135. Barańska-Pawelczak K, Wojciechowska C, Jacheć W. DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF RIGHT HEART CATHETERIZATION-DERIVED MEASUREMENTS IN PULMONARY HYPERTENSION. *Wiad Lek* 2021; **74**(3 cz 1): 546-53.
136. Chen Y, Shlofmitz E, Khalid N, et al. Right Heart Catheterization-Related Complications: A Review of the Literature and Best Practices. *Cardiol Rev* 2020; **28**(1): 36-41.
137. Farmakis IT, Demerouti E, Karyofyllis P, et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: Is It Time to Reconsider Its Prognostic Utility? *J Clin Med* 2021; **10**(13).
138. Stepnowska E, Lewicka E, Dąbrowska-Kugacka A, et al. Predictors of poor outcome in patients with pulmonary arterial hypertension: A single center study. *PLoS One* 2018; **13**(4): e0193245.
139. Shelburne NJ, Parikh KS, Chiswell K, et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function and Response to Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol* 2019; **124**(8): 1298-304.
140. Quan R, Chen X, Yang T, et al. Incorporation of noninvasive assessments in risk prediction for pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2022; **12**(4): e12158.
141. Nakaya T, Ohira H, Sato T, et al. Right ventriculo-pulmonary arterial uncoupling and poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2020; **10**(3): 2045894020957223.
142. Vicenzi M, Caravita S, Rota I, et al. The added value of right ventricular function normalized for afterload to improve risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 2022; **17**(5): e0265059.
143. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2018; **266**: 229-35.
144. Kazimierczyk R, Kazimierczyk E, Knapp M, et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Predicting Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension Patients. *J Clin Med* 2021; **10**(13).
145. Fauvel C, Raitiere O, Boucly A, et al. Interest of TAPSE/sPAP ratio for noninvasive pulmonary arterial hypertension risk assessment. *J Heart Lung Transplant* 2022; **41**(12): 1761-72.
146. Qaderi V, Weimann J, Harbaum L, et al. Non-Invasive Risk Prediction Based on Right Ventricular Function in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *J Clin Med* 2021; **10**(21).
147. Sanna L, Todea A. Risk assessment tools for survival prognosis: An era of new surrogacy endpoints for clinical outcome measurement in pulmonary arterial hypertension clinical trials? *Respir Med Res* 2022; **81**: 100893.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Echokardiographische Wahrscheinlichkeit einer PH	24
Abbildung 2:	Behandlungsalgorithmus der PAH nach ESC/ERS	32
Abbildung 3:	Vergleich des NYHA-Verlaufs von der Baseline bis zur Visite 4.....	52
Abbildung 4:	Vergleich des NTproBNP Verlaufs von der Baseline bis zur Visite 4	54
Abbildung 5:	Vergleich des Verlaufs der 6MWD von der Baseline bis zur Visite 4.....	56
Abbildung 6:	Vergleich des Verlaufs der LV-EF von der Baseline bis zur Visite 4	58
Abbildung 7:	Vergleich des Verlaufs der RA-Fläche von der Baseline bis zur Visite 4.....	60
Abbildung 8:	Vergleich des Verlaufs des VCI-Diameter von der Baseline bis zur Visite 4	62
Abbildung 9:	Vergleich des Verlaufs der TAPSE von der Baseline bis zur Visite 4	64
Abbildung 10:	Vergleich des RV-FAC Verlaufs von der Baseline bis zur Visite 4.....	66
Abbildung 11:	Vergleich des Verlaufs des sPAP von der Baseline bis zur Visite 4	68
Abbildung 12:	Vergleich des Verlaufs des Quotienten TAPSE/sPAP von der Baseline bis zur Visite 4	70
Abbildung 13:	Vergleich des Verlaufs der maximalen TRV von der Baseline bis zur Visite 4.....	72
Abbildung 14:	Überleben der Gesamtkohorte über 150 Monate.....	74
Abbildung 15:	Überleben über 150 Monate unterschieden nach Geschlecht	75
Abbildung 16:	Überleben über 150 Monate unterschieden nach DM-Typ II Exposition.....	77

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie nach alter und neuer Leitlinie im Vergleich.....	15
Tabelle 2:	Klinische Klassifikation der PH nach den ESC/ERS Leitlinien 2022	17
Tabelle 3:	Diagnostik der pulmonalen Hypertonie nach ESC/ERS Leitlinie 2022.....	20
Tabelle 4:	Echokardiographische Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie.....	23
Tabelle 5:	Hämodynamische Messwerte während eines RHK.....	28
Tabelle 6:	Das Drei-Schichten-Modell der Risikoeinschätzung der Ein-Jahresmortalität bei PAH nach ESC/ERS.....	29
Tabelle 7:	Komorbiditäten und Geschlechterverteilung.....	40
Tabelle 8:	Klinische und Laborchemische Messwerte der Gesamtkohorte zur Baseline ..	41
Tabelle 9:	Invasive Hämodynamik mittels RHK zur Baseline.....	42
Tabelle 10:	Echokardiographische Messwerte zur Baseline	44
Tabelle 11:	Mortalität, Alter bei Diagnose u. Exitus im Beobachtungszeitraum	45
Tabelle 12:	Klinische und laborchemische Messwerte zur Baseline unterschieden nach verstorben/ nicht verstorben.	47
Tabelle 13:	TTE Messwerte zur Baseline unterschieden nach verstorben/ nicht verstorben..	49
Tabelle 14:	RHK zur Baseline unterschieden nach verstorben/ nicht verstorben.....	50

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Bisher noch keine Veröffentlichung aus den Daten dieser Dissertation spezifisch zur PAH. Allerdings erfolgte eine Unterstützung an der folgenden Publikation.

- CT-derived lung vessel morphology correlates with prognostic markers in precapillary pulmonary hypertension; PMID: 37619642 DOI: [10.1016/j.healun.2023.08.013](https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.08.013)